

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11 N° de publication :

2 757 514

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national :

96 15774

51 Int Cl⁶ : C 07 D 491/22, C 07 D 471/14, A 61 K 31/47 //
(C 07 D 491/22, 215:12, 207:44, 213:64, 313:00) (C 07 D
471/14, 215:12, 213:64, 207:44)

12

BREVET D'INVENTION

B1

54 NOUVEAUX ANALOGUES DE LA CAMPTOTHECINE, DES PROCEDES DE PREPARATION, LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT.

22 Date de dépôt : 20.12.96.

30 Priorité :

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES SCRAS SOCIETE ANONYME — FR.

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 26.06.98 Bulletin 98/26.

45 Date de la mise à disposition du public du brevet d'invention : 12.02.99 Bulletin 99/06.

72 Inventeur(s) : BIGG DENNIS, LAVERGNE OLIVIER, PLA RODAS FRANCESC, POMMIER JACQUES et ULIBARRI GERARD.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche :

73 Titulaire(s) :

Se reporter à la fin du présent fascicule

74 Mandataire(s) : SOCIETE DE CONSEILS ADMINISTRATIFS ET FINANCIERS S.C.A.F.

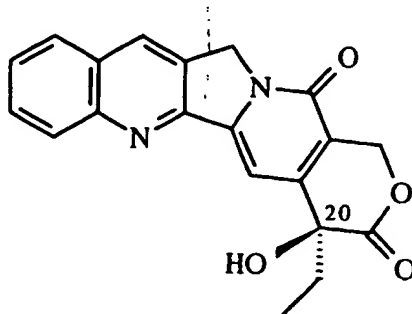
FR 2 757 514 - B1



Nouveaux analogues de la camptothécine,
leur application comme médicaments
et les compositions pharmaceutiques les contenant

5

La camptothécine est un composé naturel qui a été isolé pour la première fois des feuilles et de l'écorce de la plante chinoise appelée *camptotheca acuminata* (voir Wall et ses collaborateurs, J. Amer. Chem. Soc. 88:3888 (1966)). La camptothécine est un composé
 10 pentacyclique constitué d'un fragment indolizino[1,2-b]quinoléine fusionné avec une α -hydroxylactone à six chaînons. Le carbone en position 20, qui porte le groupe α -hydroxy, est asymétrique et confère à la molécule un pouvoir rotatoire. La forme naturelle de la camptothécine possède la configuration absolue "S" au carbone 20 et répond à la formule suivante :



15

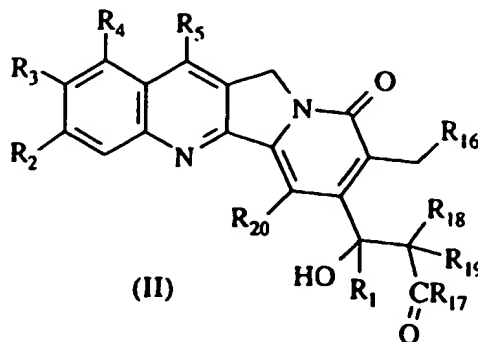
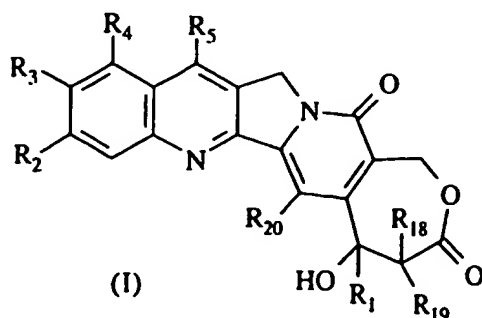
La camptothécine présente une activité anti-proliférative dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, comprenant les lignées cellulaires de tumeurs humaines du colon, du poumon et du sein (Suffness, M. et collaborateurs : The Alkaloids Chemistry and Pharmacology, Bross, A., ed., Vol. 25, p. 73 (Academic Press, 1985)). On suggère
 20 que l'activité anti-proliférative de la camptothécine est en relation avec son activité inhibitrice de la topoisomérase I de l'ADN.

Il a été indiqué que l' α -hydroxylactone était une exigence absolue à la fois pour l'activité *in vivo* et *in vitro* de la camptothécine (Camptothecins : New Anticancer Agents, Putmesil, M., et ses collaborateurs, ed., p. 27 (CRC Press, 1995) ; Wall, M. et ses
 25 collaborateurs, Cancer Res. 55:753 (1995); Hertzberg et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 32:715 (1982) et Crow et ses collaborateurs, J. Med. Chem. 35:4160 (1992)). La présente invention concerne une nouvelle classe de composés de la camptothécine, dans lesquels une β -hydroxylactone remplace l' α -hydroxylactone naturelle de la camptothécine. Les composés selon la présente invention présentent une activité
 30 biologique puissante qui est inattendue au regard de l'état de l'art antérieur.

L'invention a donc pour objet de nouveaux composés de la camptothécine qui diffèrent de tout composé de la camptothécine connu, en ce sens qu'ils contiennent une β -hydroxylactoné (ou sa forme hydroxycarboxylique ouverte) à la place d'une α -hydroxylactone (ou sa forme hydroxycarboxylique ouverte); ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier. On entend par composé de la camptothécine un composé présentant le même squelette structural que celui de la camptothécine (c'est-à-dire un fragment indolizino[1,2-b] quinoléine qui est fusionné à une α -hydroxylactone à six chaînons), avec ou sans autres substitutions chimiques sur la structure du squelette (par exemple les composés de la camptothécine). Différents composés de la camptothécine sont bien connus des spécialistes, comme décrit ci-dessous. On entend par β -hydroxylactone une lactone qui comporte un atome de carbone supplémentaire entre le carbone du carboxyle et le carbone- α portant le groupe hydroxy dans l' α -hydroxylactone. La β -hydroxylactone peut être un cycle à sept chaînons "fermé" ou "ouvert", dans lequel la liaison ester entre le groupe carbonyle et l'atome d'oxygène adjacent est hydrolysée, ce qui se traduit par la formation d'un groupe acide carboxylique et d'un groupe hydroxyle, lesquels groupes peuvent ou non être substitués.

Un composé de la camptothécine selon l'invention peut donc comporter des substitutions sur le fragment indolizino[1,2-5] quinoléine (par exemple pour améliorer la solubilité du composé) ou sur la β -hydroxylactone ouverte ou fermée (par exemple pour améliorer la stabilité du composé). Des exemples de substitutions sur la β -hydroxylactone fermée comprennent une substitution alkyle (par exemple éthyle) sur le carbone- β . Des exemples de substitution sur la β -hydroxylactone ouverte comprennent des substitutions alkyle sur le carbone- β , des substitutions (par exemple une amidation) sur l'acide carboxylique résultant, et des substitutions (par exemple une estérification) ou des suppressions du groupe hydroxyle résultant.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule (I) et de formule (II),



sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

R_1 représente un alkyle inférieur, un alkényle inférieur, un alkynyl inférieur, un haloalkyle inférieur, un alkoxy inférieur alkyle inférieur ou un alkylthio inférieur alkyle inférieur;

R_2 , R_3 et R_4 représentent, indépendamment, H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkényle inférieur, cyano, cyano alkyle inférieur, nitro, nitro alkyle inférieur, amido, amido alkyle inférieur, hydrazino, hydrazino alkyle inférieur, azido, azido alkyle inférieur, $(CH_2)_mNR_6R_7$, $(CH_2)_mOR_6$, $(CH_2)_mSR_6$, $(CH_2)_mCO_2R_6$, $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$, $(CH_2)_mC(O)R_8$, $(CH_2)_mOC(O)R_8$, $O(CH_2)_mNR_6R_7$, $OC(O)NR_6R_7$, $OC(O)(CH_2)_mCO_2R_6$, ou $(CH_2)_n[N \approx X]$, $OC(O)[N \approx X]$, $(CH_2)_mOC(O)[N \approx X]$ (dans lequel $[N \approx X]$, dans cette invention, représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons avec l'atome d'azote N, qui est un membre du groupe hétérocyclique, et X représente les membres restants, nécessaires pour compléter le groupe hétérocyclique, sélectionnés parmi le groupe constitué de O, S, CH_2 , CH, N, NR_9 et COR_{10}), aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, substitué une à quatre fois sur le groupe aryle ou l'hétérocycle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkylamino inférieur, haloalkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur) ou R_2 et R_3 forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons, dans laquelle les éléments de la chaîne sont sélectionnés parmi le groupe constitué de CH, CH_2 , O, S, N ou NR_9 ;

R_5 représente H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, alkyle inférieur sulphonyl alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro, $(CH_2)_mC(O)R_8$, $(CH_2)_mNR_6C(O)R_8$, $(CH_2)_mNR_6R_7$, $(CH_2)_mN(CH_3)(CH_2)_nNR_6R_7$, $(CH_2)_mOC(O)R_8$, $(CH_2)_mOC(O)NR_6R_7$, $(CH_2)_mS(O)_qR_{11}$, $(CH_2)_mP(O)R_{12}R_{13}$, $(CH_2)_2P(S)R_{12}R_{13}$, ou $(CH_2)_n[N \approx X]$, $OC(O)[N \approx X]$, $(CH_2)_mOC(O)[N \approx X]$, aryle ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire une à quatre fois sur le groupe aryle ou hétéroaryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;

- R₆ et R₇** représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- R₈** représente H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, amino, alkyle inférieur amino, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur substitué (c'est-à-dire, une à quatre fois sur le groupe aryle) ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- R₉** représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle, ou aryle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- R₁₀** représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur, aryle, ou aryle substitué (c'est-à-dire, présentant un à quatre substituants sur le groupe aryle) par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- R₁₁** représente un alkyle inférieur, aryle, $(CH_2)_mOR_{14}$, $(CH_2)_mSR_{14}$, $(CH_2)_2NR_{14}R_{15}$ ou $(CH_2)_m[N=X]$;
- R₁₂ et R₁₃** représentent, indépendamment, un alkyle inférieur, aryle, alkoxy inférieur, aryloxy ou amino;
- R₁₄ et R₁₅** représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur ou aryle;
- R₁₆** représente H ou OR_{21} ;
- R₁₇** représente OR_6 ou NR_6R_7 ;
- R₁₈ et R₁₉** représentent, indépendamment, H, halo, alkyl inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy;
- R₂₀** représente H ou halo;
- R₂₁** représente H, un alkyle inférieur, CHO ou $C(O)(CH_2)_mCH_3$;
- m** est un nombre entier compris entre 0 et 6;

- n est 1 ou 2; et
 q représente un nombre entier de 0 à 2; et [N=X] représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, X représentant la chaîne nécessaire pour compléter ledit groupe hétérocyclique et sélectionnée dans le groupe
 5 constitué de O, S, CH₂, CH, N, NR₉ et COR₁₀;
 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

L'invention a particulièrement pour objet des composés de formules I et II telles que définies ci-dessus dans lesquelles R₁ représente un alkyle inférieur, alkényle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur ou alkylthio inférieur alkyle inférieur;
 10 R₅ représente H, un halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, hydroxy alkyle inférieur, nitro, (CH₂)_mC(O)R₈, (CH₂)_mNR₆C(O)R₈, (CH₂)_mNR₆R₇, (CH₂)_mN(CH₃)(CH₂)_nNR₆R₇, (CH₂)_mOC(O)R₈, (CH₂)_mOC(O)NR₆R₇, ou
 15 (CH₂)_n[N=X], OC(O)[N=X], (CH₂)_mOC[N=X], aryle ou aryle alkyle inférieur, substitué ou non substitué; R₁₂ et R₁₃ représentent, indépendamment, un alkyle inférieur; R₁₆ représente OR₂₁; et R₁₈, R₁₉ et R₂₀ représentent H.

De manière plus préférentielle, R₂ représente H ou un halo, et de préférence H, chloro ou fluoro; et R₃ représente H, un alkyle inférieur, halo, ou OR₆ dans lequel R₆ représente
 20 H, un alkyle inférieur ou un aryle alkyle inférieur, et de préférence H, fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy. De manière plus préférentielle également, R₂ et R₃ forment ensemble un méthylènedioxy ou un éthylènedioxy.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule I et II pour lesquelles R₂ représente un atome d'hydrogène ou halogène, R₃ représente un atome
 25 halogène, un alkyle inférieur ou un alkoxy inférieur, R₄ et R₁₆ représentent des atomes d'hydrogène, et R₁₈, R₁₉ et R₂₀ représentent des atomes d'hydrogène; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers. De préférence, on choisira alors un radical aminoalkyle pour R₅.

30 Plus particulièrement, l'invention a pour objet les produits décrits ci-après dans les exemples, et répondant aux formules suivantes :

- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(1,2,5,6-tetrahydropiridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione hydrochlorure

- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-pyrrolidinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5 - 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthyl pipérazinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-pipéridinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-diméthylamino-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 10 - 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-morpholino méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthylpipérazinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 15 - 12-benzylmethylaminométhyl-9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-pipéridinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 20 - 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 25 - 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-diméthylaminométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-12-diéthylaminométhyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 30 - 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-pyrrolidinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(1,2,5,6-tetrahydropiridinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 35 - 12-diisobutylaminométhyl-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

- 7 -

- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl
pipérazinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*] quinoléine-
3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-pipéridino méthyl-1*H*-
5 oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-diméthylaminométhyl-1*H*-
oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-pipéridinométhyl-1*H*-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione hydrochlorure
- 10 - 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(1,2,5,6-tetrahydropiridinométhyl)-
1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
hydrochlorure
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1*H*-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 15 - 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl pipérazinométhyl)-1*H*-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-pyrrolidinométhyl-1*H*-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-
20 oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthylpipéridino méthyl)-1*H*-
oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 10-benzoyloxy-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]
indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 25 - 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7] indolizino
[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule II telle que
définie ci-dessus, dans laquelle R₁ représente le groupe éthyle; R₂ et R₃ représentent,
30 indépendamment, H, un alkyle inférieur, halo, halo alkyl inférieur ou (CH₂)_mOR₆, ou
R₂ et R₃ forment ensemble un méthylènedioxy ou un éthylènedioxy; R₄ et R₅
représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, (CH₂)_mNR₆R₇, ou (CH₂)_n[N≈X]
non substitué ou substitué par un alkyle inférieur; R₂₀ représente H et R₁₇ représente
OR₆, dans lequel R₆ représente H ou un alkyle inférieur, ou NR₆R₇ dans lequel R₆ et
35 R₇, indépendamment, représentent H, un alkyle inférieur, aryle ou aryle alkyle inférieur.
De préférence, R₄ représente H ou (CH₂)_mNR₆R₇, dans lequel R₆ et R₇ représentent,
indépendamment, H ou un alkyle inférieur; R₅ représente H, un alkyle inférieur, ou

$(CH_2)_n[N \approx X]$ non substitué ou substitué par un alkyle inférieur; et R_{17} représente OR_6 dans lequel R_6 représente H ou un alkyle inférieur; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier. Comme exemple de $[N \approx X]$ substitué ou non substitué, on peut citer le radical pipéridyl, morpholinyle, pipérazinyle, imidazolyl et 4-méthylpipérazinyl.

- 5 De manière plus préférentielle, R_2 représente H ou halo et de préférence H, chloro ou fluoro; R_3 représente H, un alkyle inférieur, halo ou OR_6 dans lequel R_6 représente H, un alkyle inférieur ou un aryle alkyle inférieur et de préférence H, fluoro, chloro, méthyle ou méthoxy. De manière plus préférentielle également R_2 et R_3 forment ensemble le dioxyméthylène, ou le dioxyéthylène.
- 10 Plus particulièrement, l'invention a pour objet les produits décrits ci-après dans les exemples, et répondant aux formules suivantes :
 - 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
 - 5-éthyl-12-diéthylaminométhyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
 - 15 - 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
 - 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-pyrrolidinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
 - 20 - 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-pipéridinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione hydrochlorure;
 - 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
 - 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthylpipéridino méthyl)-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
 - 25

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces derniers.

- Tel qu'il est utilisé ici, le terme inférieur en référence aux groupes alkyle, alkylthio et alkoxy désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques saturés, linéaires, ou ramifiés, comportant de 1 à 6 carbones, comme par exemple méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, t-butyle, méthylthio, éthylthio, méthoxy et éthoxy. En référence aux groupes alkényle ou alkynyle, le terme inférieur désigne des groupes comportant 2 à 6 atomes de carbone et une ou plusieurs doubles ou triples liaisons, comme par exemple les groupes vinyle, allyl, isopropényle, pentényle, hexanyle, propényle éthynyle, propynyle et butynyle. Le terme cycloalkyle désigne un cycle de 3 à 7 carbones, comme par exemple les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle. Le terme aryl
- 30
 - 35

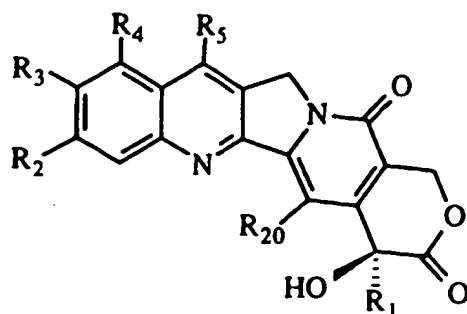
désigne un composé hydrocarboné mono-, di ou tricyclique avec au moins un cycle aromatique, chaque cycle contenant au maximum 7 chaînons, comme par exemple phényle, naphthyle, anthracyle, biphényle ou indényle. Le terme halo signifie chloro, bromo, iodo ou fluoro. Les radicaux correspondant aux expressions halo alkyle inférieur, cyano alkyle inférieur, nitro alkyle inférieur, amido alkyle inférieur, hydrazino alkyle inférieur, azido alkyle inférieur, aryle alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, et alkyle inférieur sulphonyle alkyle inférieur sont substitués, respectivement, par un à trois groupes halo, cyano, nitro, amido, hydrazino, azido, aryle, hydroxy, alkoxy inférieur, alkylthio inférieur ou sulphonyle inférieur. Le radical alkyle inférieur amino peut contenir un ou deux groupes alkyle inférieur, et représenter par exemple NHCH_3 , NHCH_2CH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, ou $\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$. Des exemples de $[\text{N}=\text{X}]$ comprennent les groupes pipéridinyle, morpholinyle, piperizinyle et imidazolyle.

Comme cela est observé pour la camptothécine, l'atome de carbone portant la fonction hydroxy dans la β -hydroxylactone ou le groupe β -hydroxycarboxylate des composés, selon la présente invention, est asymétrique. Par conséquent, les composés selon la présente invention ont deux formes énantiomères possibles, c'est-à-dire sous les configurations "R" et "S". La présente invention inclut les deux formes énantiomères et toutes combinaisons de ces formes, y compris les mélanges racémiques "RS". Dans un souci de simplicité, lorsqu'aucune configuration spécifique n'est indiquée dans les formules de structure, il faut comprendre que les deux formes énantiomères et leurs mélanges sont représentés.

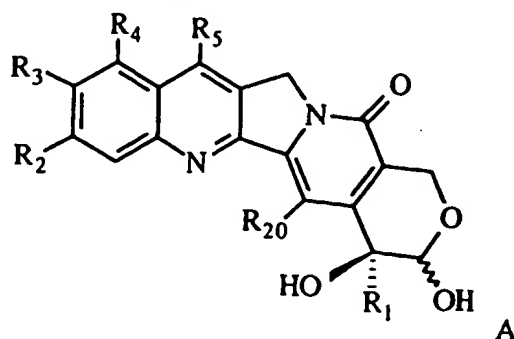
L'invention a également pour objet des procédés de préparation des composés de formule générale I et II, soit à partir de la camptothécine ou de camptothécines substituées, soit par synthèse chimique totale.

L'invention concerne donc un procédé de préparation des composés de formules I et II selon l'invention, et en particulier les produits dont les formules sont indiquées ci-dessus, à partir de la camptothécine ou de camptothécines substituées, caractérisé en ce que

- l'on réduit l' α -hydroxylactone de la camptothécine de formule générale

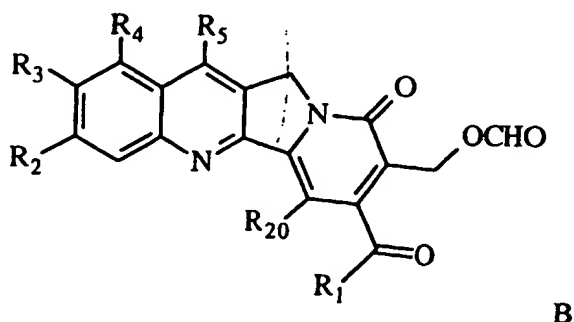


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir l' α -hydroxylactol de formule générale A



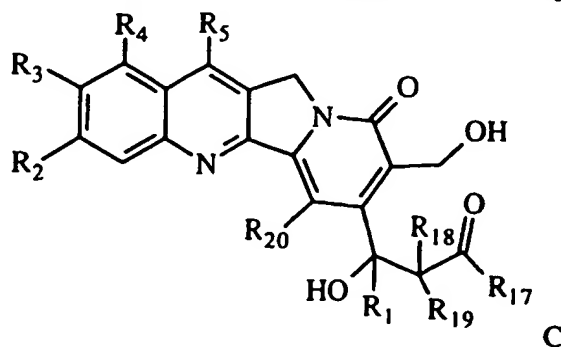
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus,

- 5 - l'on coupe, dans le composé A ainsi formé, la liaison carbone-carbone liant les carbinols vicinaux, par traitement avec un agent oxydant approprié de façon à donner un composé de formule B



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus

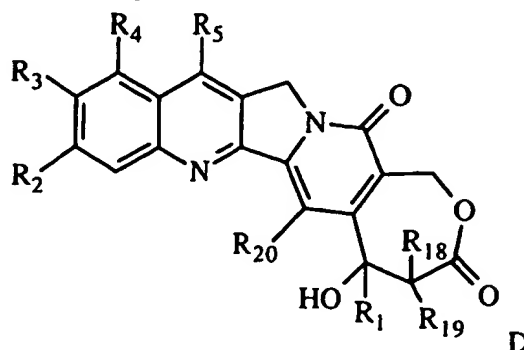
- 10 - puis l'on traite par un agent alkylant fonctionnalisé et l'on coupe la fonction formyl du composé de formule B pour donner un β -hydroxyester de formule générale C



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{18} , R_{19} et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus et R_{17} représente OR_6 et R_6 représente un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur;

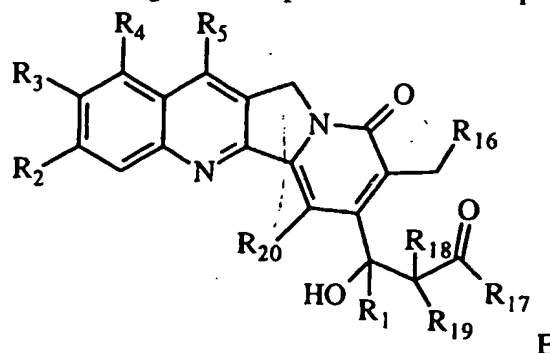
- 11 -

- l'on cyclise ledit composé de formule générale C pour donner le composé β -hydroxylactonique de formule générale D



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{18} , R_{19} et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus,

5 - l'on ouvre la lactone de formule générale D pour donner le composé de formule E



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{17} , R_{18} , R_{19} et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus; R_{16} représente OR_{21} dans lequel R_{21} représente H ou un alkyl inférieur; et R_{17} représente OR_6 ou NHR_6 et R_6 représente H, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur.

Certains composés de formule E peuvent également être obtenus par hydrolyse de la fonction ester des composés de formule D correspondant. Les composés de formule générale E dans laquelle R_{16} et/ou R_{17} représentent, indépendamment, le radical hydroxy, peuvent être estérifiés ou amidifiés dans des conditions classiques connues de l'homme de l'art pour obtenir les esters ou amides correspondants de formule E.

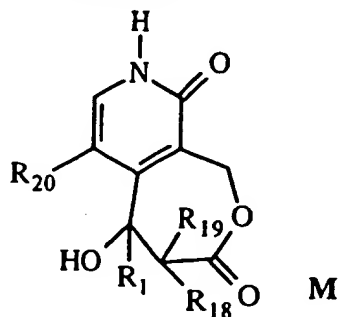
Dans le procédé ci-dessus, les groupes R_1 , R_2 , R_3 et R_4 peuvent être protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., Protective Groups in Organic Synthesis 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Lors de ce procédé, la réduction s'effectue à l'aide d'un agent réducteur dans un solvant approprié comme, par exemple, le borohydrure de sodium dans le méthanol. L'étape correspondant à la formation du composé B à partir du composé A, est mise en œuvre dans des conditions oxydantes comme, par exemple, avec le tétraacétate de plomb, l'acide périodique ou le métapériodate de sodium dans un solvant approprié comme, par exemple, l'acide

acétique. Le traitement par un agent alkylant fonctionnalisé peut être mis en œuvre à l'aide d'un dérivé métallique par exemple de lithium ou de zinc, d'un ester carboxylique dans un solvant aprotique anhydre comme par exemple le tétrahydrofurane. L'étape de lactonisation qui permet d'obtenir le composé D à partir du composé C se fait
 5 généralement dans des conditions acides comme, par exemple, par traitement par l'acide trifluoroacétique ou le gaz chlorhydrique dissout dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane ou le dioxane. L'ouverture du cycle lactonique du composé D pour l'obtention du composé E, peut se faire, par exemple, par hydrolyse dans des conditions alcalines suivies d'une neutralisation.

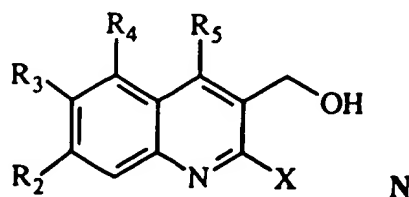
- 10 Des exemples de camptothécines substituées, utilisées comme produits de départ, peuvent être trouvés dans les brevets américains Nos. 4 473 692, 4 604 463, 4 894 956, 5 162 532, 5 395 939, 5 315 007, 5 264 579, 5 258 516, 5 254 690, 5 212 317 et 5 341 745, les demandes de brevet PCT Nos. US91/08028, US94/06451, US90/05172, US92/04611, US93/10987, US91/09598, EP94/03058 et EP95/00393 et
 15 les demandes de brevets européens Nos. 325 247, 495 432, 321 122 et 540 099.

L'invention concerne donc également un procédé de préparation des composés de formules I et II, caractérisé en ce que

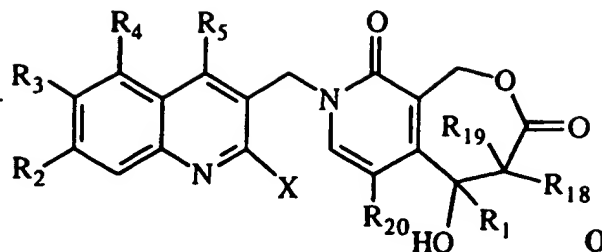
- l'on couple un composé de formule générale M



- 20 dans laquelle R_1 , R_{18} et R_{19} ont la signification indiquée ci-dessus et R_{20} représente l'hydrogène ou un atome d'halogène, avec un 2-halo-3-quinoléine-méthanol de formule générale N



- 25 dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus et X représente un atome d'halogène, pour donner le composé de formule O



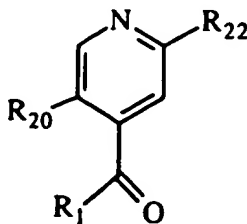
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{18} , R_{19} , R_{20} et X ont la signification indiquée ci-dessus ;

- puis l'on cyclise le composé de formule générale O pour obtenir le composé de formule générale D telle que définie ci-dessus.

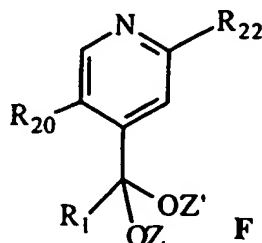
Dans le procédé ci-dessus, les groupes R_1 , R_2 , R_3 et R_4 peuvent être protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). La formation du composé O à partir des composés de formule générale M et N s'effectue par un traitement connu de l'homme de l'art sous le nom de réaction de Mitsunobu (se référer à Mitsunobu, O. et coll. *Synthesis*, p.1 (1981)). Il s'agit de déplacer la fonction hydroxyle du composé N par un nucléophile tel que le composé M, ou un dérivé déprotoné de ce dernier, par un traitement avec une phosphine, par exemple la triphénylphosphine, et un dérivé azodicarboxylate, par exemple l'azodicarboxylate de diéthyle, dans un solvant aprotique tel que, par exemple, le tétrahydrofurane ou le *N,N*-diméthylformamide. La cyclisation du composé O s'effectue de préférence en présence d'un catalyseur palladié (par exemple le diacétate de palladium) dans des conditions basiques (fournies par exemple par un acétate alcalin éventuellement combiné à un agent de transfert de phase tel que par exemple le bromure de tétrabutylammonium), dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile ou le *N,N*-diméthylformamide, à une température comprise entre 50° C et 120° C (R. Grigg et coll., *Tetrahedron* 46, page 4003 (1990)).

Les composés de formule générale M sont nouveaux. Ils peuvent être préparés selon un procédé caractérisé en ce que

- l'on protège le carbonyl d'une pyridine de formule générale

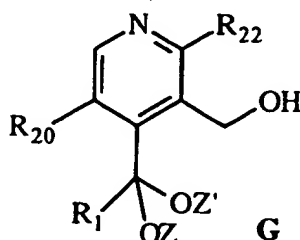


dans laquelle R_1 et R_{20} ont la signification indiquée ci-dessus et R_{22} représente un atome d'halogène ou un alkoxy inférieur, par une fonction acétal, pour donner le composé de formule générale F



- 5 dans laquelle R_1 , R_{20} et R_{22} ont la signification indiquée ci-dessus et les groupes Z et Z' représentent, indépendamment, un alkyl inférieur ou forment ensemble une chaîne hydrocarbonée saturée de 2 à 4 carbones;

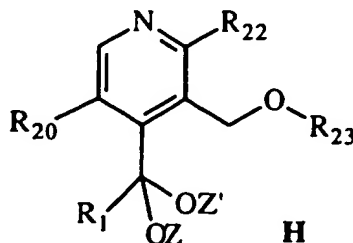
- l'on introduit dans le composé de formule générale F une fonction hydroxyméthyle pour obtenir un composé de formule générale G



10

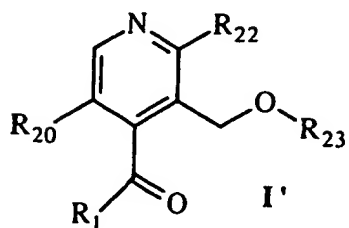
dans laquelle R_1 , R_{20} , R_{22} , Z et Z' ont la signification indiquée ci-dessus,

- puis l'on protège la fonction alcoolique du composé de formule générale G pour donner un composé de formule générale H



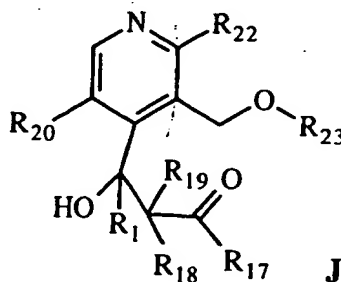
- 15 dans laquelle R_1 , R_{20} , R_{22} , Z et Z' ont la signification indiquée ci-dessus et R_{23} représente un groupe protecteur de la fonction alcool,

- l'on déprotège l'acétal du composé de formule générale H pour donner le composé de formule générale I'



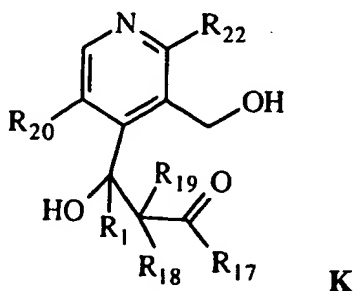
dans laquelle R₁, R₂₀, R₂₂ et R₂₃ ont la signification indiquée ci-dessus,

- 5 - l'on traite par un agent alkylant fonctionnalisé le composé de formule I' pour donner un β -hydroxyester de formule générale J



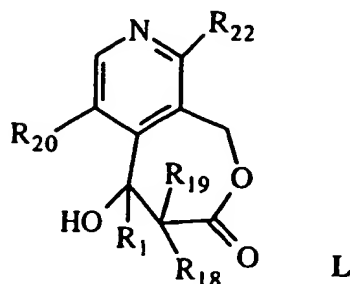
dans laquelle R₁, R₂₀, R₂₂ et R₂₃ ont la signification indiquée ci-dessus et R₁₇, R₁₈ et R₁₉ sont tels que définis dans la formule générale II

- 10 - l'on clive le groupe protecteur R₂₃ du composé de formule générale J, pour donner un composé de formule générale K,



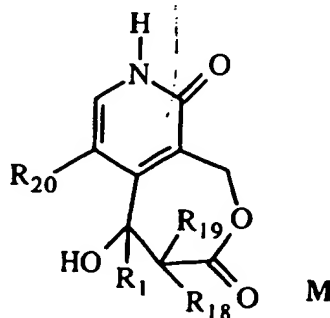
- dans laquelle R₁, R₁₈, R₁₉, R₂₀ et R₂₂ ont la signification indiquée ci-dessus et R₁₇ représente OR₆ ou NHR₆ et R₆ représente H, un alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, ou aryl ou aryle alkyle inférieur,
- 15

- l'on cyclise le composé de formule générale K en composé de formule générale L



dans laquelle R₁, R₁₈, R₁₉, R₂₀ et R₂₂ ont la signification indiquée ci-dessus, et enfin

- l'on transforme le radical R₂₂ du composé L en carbonyle, pour obtenir le composé de
5 formule générale M



dans laquelle R₁, R₁₈, R₁₉ et R₂₀ ont la signification indiquée ci-dessus.

La fonction carbonyle d'une 4-acyl-2-halopyridine (obtenue par exemple selon Lamattina, J.L. *J. Hétérocyclic Chem.* 20, p. 553 (1983)) est protégée de préférence par une
10 fonction acétal, de préférence acétal cyclique, selon des condition classiques connues de l'homme de l'art (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). L'intermédiaire ainsi obtenu est traité par un alcoolate de sodium ou de potassium dans un solvant aprotique (par exemple l'acétonitrile), ou dans
15 l'alcool dont est dérivé l'alcoolate, à une température comprise entre 0° C et 100° C pour donner le composé de formule générale F. Ce dernier peut être lithié en position 3 par traitement par un aryl- ou alkyl-lithium (par exemple mésityl-lithium) dans un solvant étheré tel que le tétrahydrofurane à une température comprise entre -100° C et 0° C. A l'intermédiaire lithié ainsi obtenu, on ajoute un électrophile formylant tel que le
20 *N,N*-diméthylformamide, et l'aldéhyde ainsi obtenu, après hydrolyse, est traité par un agent réducteur tel que le borohydrure de sodium pour donner le composé de formule générale G. La protection de la fonction alcool du composé G s'effectue selon des conditions classiques connues de l'homme de l'art, pour obtenir un composé de formule

générale H. Des exemples de groupes protecteurs de la fonction alcool comprennent ceux qui forment les éthers [c'est-à-dire, méthyle, méthoxyméthyle, tétrahydropyranyl, 2-méthoxyéthoxy méthyle, benzyloxyméthyle, t-butyl, et benzyl (substitué ou non)], et les esters (c'est-à-dire formate, acétate et isobutyrate). Pour d'autres exemples de groupes

5 protecteurs d'hydroxyl primaires, on peut se référer à Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 10-86 (John Wiley & Sons, 1981). La déprotection du composé de formule générale H pour donner le composé de formule générale I s'effectue dans des conditions sélectives maintenant l'intégrité du radical R_{23} , par exemple, par traitement dans des conditions acides (par exemple par l'acide trifluoroacétique). Les conditions

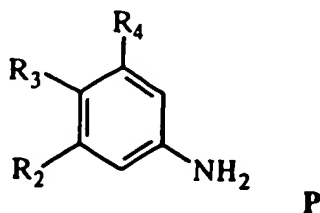
10 sélectives de protection et de déprotection des groupes fonctionnels sont connues de l'homme de l'art (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)). Le traitement du composé I par un agent alkylant fonctionnalisé pour donner un β -hydroxyester de formule générale J, peut être réalisée à l'aide d'un énolate de lithium ou d'un dérivé zincique d'un ester carboxylique dans un

15 solvant aprotique anhydre, par exemple le tétrahydrofurane. Le groupe protecteur R_{23} du composé de formule générale J, est clivé pour donner un composé de formule générale K, dans des conditions de déprotection connues de l'homme de l'art. Par exemple, lorsque R_{23} est un groupe benzyle, on peut soumettre une solution alcoolique du composé de formule générale J additionnée d'un catalyseur palladié à une atmosphère

20 d'hydrogène sous une pression de 0,5 à 10 Bar. La cyclisation du composé de formule générale K ainsi obtenu peut être effectuée dans des conditions acides (par exemple par traitement par l'acide trifluoroacétique, ou le gaz chlorhydrique dissout dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane ou le dioxane) pour donner un cycle β -hydroxylactonique à sept chaînons tel que dans le composé de formule générale L. Les

25 composés de formule générale L peuvent être transformés en pyridones de formule générale M, par exemple, par un traitement à l'acide chlorhydrique à chaud, ou par un traitement à l'iodure de triméthylsilyle.

Les 2-halo-3-quinoléine-méthanols de formule générale N peuvent être obtenus à partir d'acétanilides de formule générale P



dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 ont la signification indiquée dans les formules générales des composés I et II. Dans les procédés ci-dessous, les groupes R_2 , R_3 et R_4 peuvent être

protégés si nécessaire selon les méthodes classiques de protection (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)).

Les composés de formule N peuvent donc être obtenus selon le procédé suivant : les dites anilines de formule P sont *N*-acétylées par traitement avec un agent acétylant tel que par exemple l'anhydride acétique. Les acétanilides ainsi obtenus sont traités à une température comprise entre 50° C et 100° C, de préférence 75° C, par un réactif connu de l'homme de l'art sous le nom de réactif de Vilsmeier (obtenu par l'action de l'oxychlorure de phosphoryle sur la *N,N*-diméthylformamide à une température comprise entre 0° C et 10° C) pour donner le 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhyde correspondant (se référer, par exemple à Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.1520 (1981); Meth-Cohn, et coll. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* p.2509 (1981); et Nakasimhan et coll. *J. Am. Chem. Soc.*, 112, p.4431 (1990)). Le chlore en position 2 des 2-chloro-3-quinoléinecarbaldéhydes peut être substitué par de l'iode ou du brome en chauffant le produit dans un solvant inerte tel que l'acétonitrile en présence d'un sel d'iode ou de brome (par exemple l'iodure de sodium ou le tétrabutylammonium bromure). Une trace d'acide tel que l'acide chlorhydrique concentré peut être nécessaire pour catalyser cette transformation. Les 2-halo-3-quinoléinecarbaldéhydes sont facilement réduits en 2-halo-3-quinoléineméthanols correspondants de formule générale N, dans des conditions classiques connues de l'homme de l'art telles que le traitement dans un solvant alcoolique (par exemple le méthanol) par du borohydrure de sodium à une température comprise entre 0° C et 40° C.

Les composés de formule N peuvent également être obtenus selon le procédé suivant : les anilines de formule générale P telles que définies ci-dessus sont acylées par réaction avec un nitrile (tel que le chloroacétonitrile ou le propionitrile) en présence de trichlorure de bore et d'un autre acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium, le tétrachlorure de titane ou le chlorure de diéthylaluminium dans un solvant aprotique ou un mélange de solvant aprotique, suivie d'une hydrolyse (cf. Sugawara, T, et coll. *J. Am. Chem. Soc.* 100, p. 4842 (1978)). L'intermédiaire ainsi obtenu est ensuite traité par le chlorure d'éthylmalonyle dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile en présence d'une base telle que la triéthylamine, puis traité par un alcoolate alcalin, par exemple le méthylate de sodium dans le méthanol, pour donner un 2-hydroxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle substitué en position 4. Ce dernier est transformé en 2-chloro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle par un traitement avec de l'oxychlorure de phosphoryle. Lorsque la position 4 de la quinoléine porte un groupe chlorométhyle, on peut effectuer une substitution nucléophile par traitement avec une amine secondaire telle que par exemple la diméthylamine, la *N*-méthylpipérazine, la morpholine ou la pipéridine. Le 2-chloro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle est ensuite réduit par l'hydrure de diisobutylaluminium

dans un solvant aprotique que le dichlorométhane pour donner le 2-chloro-3-quinoléinéméthanol de formule générale N. Des analogues des composés intermédiaires (N) ont été décrits dans la littérature et en particulier dans la demande PCT 95/05427.

- 5 L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, et notamment à titre de produits industriels nouveaux destinés à la préparation des produits de formule I ou II, les produits de formules I' et M telles que décrites ci-dessus.

Certains composés de l'invention peuvent être préparés sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables selon les méthodes usuelles. Des sels acceptables
10 comprennent, à titre d'exemple et de façon non limitative, des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate, bromhydrate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthane sulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, salicylate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ d'application de la présente invention,
15 lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

Les composés de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. C'est ainsi que les composés de la présente invention ont une activité
20 inhibitrice de la topoisomérase I et/ou II et une activité anti-tumorale. L'état de la technique suggère que les composés de l'invention présentent une activité anti-parasitique et/ou anti-virale. Les composés de la présente invention peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques.

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés
25 pharmacologiques des composés de l'invention.

Les composés peuvent inhiber la topoisomérase, par exemple de type I et/ou II, chez un patient, par exemple un mammifère tel que l'homme, par administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou de formule (II).

Les composés de l'invention possèdent également une activité anti-tumorale. Ils peuvent
30 être utilisés pour le traitement des tumeurs, par exemple des tumeurs exprimant une topoisomérase, chez un patient par administration à ce dernier d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou de formule (II). Des exemples de tumeurs ou de cancers comprennent les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du
35 poumon, du colon, du sein, du cervix uteri, du corpus endométrium, des ovaires, de la

prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin, les myélomes multiples et autres.

- 5 Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des infections parasitiques par l'inhibition des hémoflagellates (par exemple dans la trypanosomie ou les infections leishmaniasis) ou par inhibition de la plasmodie (comme par exemple dans la malaria), mais aussi le traitement des infections ou maladies virales.

10 Ces propriétés rendent les produits de formule I et II aptes à une utilisation pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I et II telles que définies ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I et II, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

- 15 L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable suivant le mode d'administration choisie (par exemple orale, intraveineuse, intrapéritonéales, intramusculaires, trans-dermique ou sous-cutanée). La composition pharmaceutique (par
20 exemple thérapeutique) peut être sous forme solide, liquide, de liposome ou de micelles lipidiques.

La composition pharmaceutique peut être sous forme solide comme, par exemple, les poudres, pilules, granules, comprimés, liposomes, gélules ou suppositoires. La pilule, le comprimé ou la gélule peuvent être revêtus d'une substance capable de protéger la
25 composition de l'action de l'acide gastrique ou des enzymes dans l'estomac du sujet pendant une période de temps suffisante pour permettre à cette composition de passer non digérée dans l'intestin grêle de ce dernier. Le composé peut aussi être administré localement, par exemple à l'emplacement même de la tumeur. Le composé peut aussi être administré selon le processus de la libération prolongée (par exemple une composition à
30 libération prolongée ou une pompe d'infusion). Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le carbonate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire. Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent
35 donc également se présenter sous forme liquide comme, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou une formulation à libération prolongée. Les supports

liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols tel que le polyéthylène glycol, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

5 L'invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule I telle que définie ci-dessus, pour la préparation de médicaments destinés à inhiber la topoisomérase, et plus particulièrement la topoisomérase de type I ou de type II, de médicaments destinés à traiter les tumeurs, de médicaments destinés à traiter les infections parasitiques, ainsi que de médicaments destinés traiter des infections ou maladies virales.

10 La dose d'un composé selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

15 On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

Les composés peuvent inhiber la topoisomérase, par exemple de type I et/ou II, chez un patient, par exemple un mammifère tel que l'homme, par administration à ce patient d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou de formule (II).

20 Les composés de l'invention possèdent également une activité anti-tumorale. Ils peuvent être utilisés pour le traitement des tumeurs, par exemple des tumeurs exprimant une topoisomérase, chez un patient par administration à ce dernier d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de formule (I) ou de formule (II). Des exemples de tumeurs ou de cancers comprennent les cancers de l'oesophage, de l'estomac, des intestins, du rectum, de la cavité orale, du pharynx, du larynx, du
25 poumon, du colon, du sein, du cervix uteri, du corpus endométrium, des ovaires, de la prostate, des testicules, de la vessie, des reins, du foie, du pancréas, des os, des tissus conjonctifs, de la peau, des yeux, du cerveau et du système nerveux central, ainsi que le cancer de la thyroïde, la leucémie, la maladie de Hodgkin, les lymphomes autres que ceux de Hodgkin, les myélomes multiples et autres.

30 Ils peuvent également être utilisés pour le traitement des infections parasitiques par l'inhibition des hémoflagellates (par exemple dans la trypanosomie ou les infections leishmania) ou par inhibition de la plasmodie (comme par exemple dans la malaria), mais aussi le traitement des infections ou maladies virales.

Ces propriétés rendent les produits de formule I et II aptes à une utilisation pharmaceutique. La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule I et II telles que définies ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule I et II, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention ou un sel additif d'acide pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable suivant le mode d'administration choisie (par exemple orale, intraveineuse, intrapéritonéales, intramusculaires, trans-dermique ou sous-cutanée). La composition pharmaceutique (par exemple thérapeutique) peut être sous forme solide, liquide, de liposome ou de micelles lipidiques.

La composition pharmaceutique peut être sous forme solide comme, par exemple, les poudres, pilules, granules, comprimés, liposomes, gélules ou suppositoires. La pilule, le comprimé ou la gélule peuvent être revêtus d'une substance capable de protéger la composition de l'action de l'acide gastrique ou des enzymes dans l'estomac du sujet pendant une période de temps suffisante pour permettre à cette composition de passer non digérée dans l'intestin grêle de ce dernier. Le composé peut aussi être administré localement, par exemple à l'emplacement même de la tumeur. Le composé peut aussi être administré selon le processus de la libération prolongée (par exemple une composition à libération prolongée ou une pompe d'infusion). Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le carbonate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire. Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent donc également se présenter sous forme liquide comme, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou une formulation à libération prolongée. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols tel que le polyéthylène glycol, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule I telle que définie ci-dessus, pour la préparation de médicaments destinés à inhiber la topoisomérase, et plus particulièrement la topoisomérase de type I ou de type II, de médicaments destinés à traiter les tumeurs, de médicaments destinés à traiter les infections parasitiques, ainsi que de médicaments destinés traiter des infections ou maladies virales.

La dose d'un composé selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le
5 médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnés
10 ici sont incorporés par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

15

PARTIE EXPÉRIMENTALE :

Exemple 1 : β -éthyl- β -hydroxy- γ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-
indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de
20 *tert*-butyle

1.a. 4-éthyl-3,4-dihydroxy-1*H*-pyrano [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*]
quinoléine-14 (4*H*, 12*H*)-one

On ajoute par portions du borohydrure de sodium (14 g, 370 mmol) à une suspension de (*S*)-(+)-camptothécine (14 g, 40 mmol, que l'on peut obtenir de différentes sources
25 commerciales telles que Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, WI)), dans le méthanol (750 ml) et on chauffe doucement le mélange résultant jusqu'à 55° C afin d'obtenir une solution limpide que l'on agite ensuite pendant 16 heures à la température ambiante. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite, le résidu est repris dans l'eau (250 ml), neutralisé par addition d'acide acétique (21 ml) et laissé au repos 2 heures à
30 4° C. La suspension résultante est filtrée et lavée successivement avec de l'eau froide, de l'acétone et du diéthyl éther, ce qui permet d'obtenir après séchage sous pression réduite le composé recherché sous forme d'un solide blanc, p.f. 280° C.

1.b. 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9 (11*H*)-one

On ajoute goutte à goutte une solution de métapériodate de sodium (14 g, 65 mmol) dans l'eau (140 ml) à une suspension de 4-éthyl-3,4-dihydroxy-1*H*-pyrano [3', 4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-14 (4*H*,12*H*)-one (13,4 g, 38 mmol) dans de l'acide acétique glacial (720 ml) et on agite la solution résultante pendant une heure à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans un mélange glace/eau (650 ml) et la suspension résultante est agitée pendant une demi-heure puis filtrée et lavée successivement avec de l'eau, de l'alcool isopropylique et du étherdiéthylique, ce qui permet d'obtenir, après séchage sous pression réduite, le composé recherché (11,5 g) sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. > 200° C (d).

1.c. β-éthyl-β-hydroxy-γ-(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de *tert*-butyle

Une suspension de zinc (6,5 g, 100 mmol) agitée avec un agitateur magnétique dans du diéthyléther anhydre (50 ml) sous argon, est activée, par addition goutte à goutte de chlorotriméthylsilane (0,75 ml, 5,7 mmol). On agite encore 15 minutes à température ambiante puis on chauffe à reflux. Le bain de chauffage est ensuite enlevé et du bromoacétate de *tert*-butyle (15 ml, 100 mmol) est ajouté goutte à goutte à une vitesse assurant le maintien au reflux. Le chauffage externe est remis et poursuivi pendant encore une heure. La solution étherée résultante du réactif de Reformatsky est laissée à refroidir jusqu'à la température ambiante puis transférée au moyen d'une canule dans une suspension de 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9 (11*H*)-one (1,6 g, 4,7 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (40 ml) sous argon. Le mélange réactionnel est agité au reflux pendant une heure, puis laissé à refroidir jusqu'à la température ambiante, et la réaction est arrêtée par ajout de chlorure d'ammonium saturé (100 ml) et on extrait avec du chloroforme (3 x 100 ml). Les extraits chloroformiques combinés sont séchés sur sulfate de sodium, évaporés, et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (1-2 % MeOH/CH₂Cl₂), ce qui permet d'obtenir 0,64 g du composé recherché (31 %) sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. 146-149° C.

RMN-¹H (CDCl₃) : 0,93 (t, 3H) ; 1,37 (s, 9H) ; 1,99 (m, 2H) ; 2,97 (dd, 2H) ; 3,5 (se, 1H) ; 5,10 (s, 2H) ; 5,24 (s, 2H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,59 (t, 1H) ; 7,83 (t, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,20 (d, 1H) ; 8,34 (s, 1H).

RMN- C^{13} ($CDCl_3$) : 8,18 ; 27,90 ; 34,59 ; 45,34 ; 49,91 ; 58,55 ; 77,39 ; 82,42 ; 100,52 ; 127,67 ; 127,97 ; 128,10 ; 128,64 ; 129,44 ; 129,79 ; 130,42 ; 130,99 ; 142,86 ; 148,69 ; 152,75 ; 155,16 ; 162,38 ; 172,24.

IR (KBr) : 764 ; 1016 ; 1157 ; 1580 ; 1651 ; 1726.

5 **Exemple 2 : β -éthyl- β -hydroxy- γ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle**

On chauffe à reflux sous argon une suspension de zinc (500 mg, 7,64 mmol) et de la 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9 (11*H*)-one (400 mg, 1,15 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (20 ml) contenant 10 mg
10 d'hydroquinone. Le bain de chauffage est enlevé et la réaction exothermique est initiée par l'addition d'une goutte de bromoacétate d'éthyle et d'un petit cristal d'iode. Le reflux est maintenu par addition goutte à goutte de bromoacétate d'éthyle (500 μ l, 4,48 mmol) puis le mélange réactionnel est encore chauffé à reflux pendant une heure. Après refroidissement à la température ambiante, la réaction est arrêtée par ajout de chlorure
15 d'ammonium saturé (10 ml) et du méthanol (30 ml). Le mélange résultant est agité 5 minutes puis filtré et évaporé. Le résidu est dissous dans du dichlorométhane (30 ml), lavé avec de l'eau et séché sur sulfate de sodium. On procède ensuite à l'élimination du solvant et à une purification par chromatographie sur colonne (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 98/2), ce qui donne 230 mg (49 %) du composé recherché sous forme d'un solide
20 jaune, p.f. 157-161° C.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 0,93 (t, 3H) ; 1,20 (t, 3H) ; 2,02 (m, 2H) ; 3,07 (dd, 2H) ; 4,11 (q, 2H) ; 4,9 (se, 1H) ; 5,08 (s, 2H) ; 5,23 (s, 2H) ; 7,45 (s, 1H) ; 7,62 (t, 1H) ; 7,80 (t, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,22 (d, 1H) ; 8,36 (s, 1H).

RMN- C^{13} ($CDCl_3$) : 8,09 ; 14,01 ; 34,67 ; 44,85 ; 49,94 ; 58,31 ; 61,09 ; 77,21 ;
25 100,78 ; 127,78 ; 127,96 ; 128,11 ; 128,72 ; 129,16 ; 129,65 ; 130,60 ; 131,32 ; 142,76 ; 148,28 ; 152,55 ; 155,09 ; 162,22 ; 172,59.

IR (KBr) : 766 ; 1009 ; 1184 ; 1582 ; 1647 ; 1750.

Exemple 3 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione

30 Du β -éthyl- β -hydroxy- γ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl) propionate de *tert*-butyle (1,45 g, 3,32 mmol) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (25 ml) et traité avec une solution saturée de chlorure d'hydrogène dans le dichlorométhane (100 ml). Le mélange résultant est maintenu à -20° C pendant 16 heures. Le précipité est filtré, lavé avec du méthanol et séché sous

pression réduite, ce qui permet d'obtenir 662 mg (55 %) du composé recherché sous forme d'un solide jaune, p.f. > 300° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,90 (t, 3H) ; 1,20 (q, 2H) ; 3,27 (dd, 2H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,49 (dd, 2H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,73 (t, 1H) ; 7,90 (t, 1H) ; 8,16 (t, 2H) ; 8,71 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,45 ; 36,48 ; 42,54 ; 50,68 ; 61,44 ; 73,34 ; 99,78 ; 122,71 ; 127,83 ; 128,15 ; 128,75 ; 129,08 ; 130,07 ; 130,61 ; 131,81 ; 144,66 ; 148,04 ; 152,80 ; 155,91 ; 159,26 ; 172,08.

IR (KBr) : 761 ; 1127 ; 1204 ; 1285 ; 1580 ; 1653 ; 1757.

10 **Exemple 4 : Acide β -éthyl- β -hydroxy- γ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11H)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionique**

On ajoute une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (0,1N, 30 ml) à la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3,4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione (500 mg, 1,38 mmol) et la suspension résultante est agitée à la température ambiante pendant 16 heures, ce qui donne une solution presque limpide qui est filtrée. Le filtrat est acidifié à pH 3,5 avec de l'acide chlorhydrique 1N, et le précipité jaune est récupéré par filtration, lavé avec de l'eau et de l'acétone puis séché sous pression réduite. On obtient 415 mg (79 %) du composé recherché sous forme de monohydrate, p.f. 165-167° C.

20 RMN-¹H (DMSO) : 0,82 (t, 3H) ; 2,10 (m, 2H) ; 2,83 (d, 2H) ; 3,12 (d, 2H) ; 3,25 (se, 1H) ; 4,81 (s, 2H) ; 5,26 (s, 2H) ; 5,76 (se, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,71 (t, 1H) ; 7,84 (t, 1H) ; 8,10 (d, 1H) ; 8,18 (d, 1H) ; 8,34 (s, 1H) ; 12,15 (se, 1H).

25 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,16 ; 34,80 ; 46,71 ; 50,36 ; 55,73 ; 76,53 ; 100,17 ; 127,50 ; 128,00 ; 128,26 ; 128,69 ; 129,06 ; 130,01 ; 130,45 ; 131,63 ; 142,57 ; 148,09 ; 153,19 ; 156,07 ; 161,22 ; 172,27.

IR (KBr) : 1020 ; 1188 ; 1413 ; 1586 ; 1651 ; 1694.

Exemple 5 : β -éthyl- β -hydroxy- γ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11H)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de méthyle

30 De la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3,4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione (180 mg, 0,5 mmol), en suspension dans le méthanol (50 ml) est traitée avec du chlorure d'hydrogène sec 6N dans le méthanol (0,5 ml) et maintenue au reflux jusqu'à dissolution complète (4 heures). Les composés volatils sont évaporés et le résidu est dissous dans du dichlorométhane (50 ml), lavé avec de

l'hydroxyde de sodium dilué (0,05 N, 15 ml) et de la saumure (15 ml). La fraction organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le solide résiduel est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (MeOH à 3 % / CH₂Cl₂) et le produit purifié est repris dans du diéthyl éther, filtré et séché, ce qui donne 120 mg (58 %) du composé recherché sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. 163-166° C.

RMN-¹H (CDCl₃): 0,93 (t, 3H); 2,2 (m, 2H); 3,05 (dd, 2H); 3,49 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 4,93 (s, 2H); 5,22 (d, 2H); 5,52 (s, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,81 (t, 1H); 7,91 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 8,36 (s, 1H).

RMN-C¹³ (CDCl₃): 7,74; 35,54; 46,82; 50,15; 51,67; 58,10; 65,33; 78,03; 100,17; 125,57; 127,70; 128,04; 128,10; 128,35; 129,53; 130,39; 130,94; 143,87; 148,75; 152,94; 157,83; 161,74; 171,35.

IR (KBr): 1207; 1595; 2655; 1709.

Exemple 6 : β -éthyl- α,α -difluoro- β -hydroxy- γ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle

On ajoute, sous argon, goutte à goutte, à une suspension de zinc (1,25 g, 17,2 mmol) dans du THF anhydre au reflux (40 ml) à peu près la moitié d'une quantité totale de bromodifluoroacétate d'éthyle (1,8 ml, 14 mmol), de la 8-formyloxyméthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*] quinoléine-9 (11*H*)-one (2,0 g, 5,75 mmol, telle qu'obtenue dans l'exemple 1.b.) en suspension dans du THF anhydre (10 ml), puis la partie restante de bromodifluoroacétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est maintenu au reflux pendant encore une demi-heure. Après refroidissement à la température ambiante, la réaction est arrêtée par ajout de chlorure d'ammonium aqueux saturé (20 ml) et le mélange réactionnel extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 ml). Les extraits organiques combinés sont séchés et concentrés. Le résidu est repris dans du diéthyl éther (10 ml), filtré et purifié par chromatographie sur colonne (SiO₂, CH₂Cl₂ / MeOH:98/2), ce qui donne 664 mg (26 %) de produit sous forme d'un solide jaune, p.f. 208-209° C.

RMN-¹H (CDCl₃): 0,91 (t, 3H); 1,38 (t, 3H); 2,32 (m, 2H); 4,8 (se, 1H); 4,38 (q, 2H); 5,09 (d, 2H); 5,13 (dd, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,55 (t, 1H); 7,72 (t, 1H); 7,79 (d, 1H); 8,08 (d, 1H); 8,22 (s, 1H)

RMN-C¹³ (CDCl₃): 6,97; 13,93; 28,63; 50,18; 56,27; 63,15; 77,20; 81,96 (t); 101,27; 116,40 (t); 127,67; 127,77; 127,97; 128,31; 129,26; 130,33; 130,94; 131,23; 143,16; 148,34; 150,20; 151,91; 161,21; 163,21 (t).

IR (KBr): 1124; 1308; 1591; 1647; 1748.

Exemple 7 : β -éthyl- β -hydroxy- γ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate d'éthyle

Une suspension de zinc (1,25 g, 19,1 mmol), de la 8-méthyl-7-propionylindolizino [1,2-*b*]quinoléine-9-(11*H*)-one (500 mg, 1,43 mmol, telle qu'obtenue par Kingsbury, W. D., Tetrahedron Lett. 29:6847 (1988)) et de l'acétate d'argent (250 mg, 1,50 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (10 ml) sont agités à la température ambiante sous atmosphère d'argon. Au bout de 10 minutes, le mélange réactionnel est activé par addition, goutte à goutte, d'une solution molaire de chlorodiéthylaluminium (10 ml, 10 mmol), puis du bromoacétate d'éthyle (1,25 ml, 11,3 mmol) est ajouté goutte à goutte et le mélange résultant est laissé à réagir pendant encore 5 heures. La réaction est arrêtée par addition successive d'alcool éthylique (10 ml) et d'une solution saturée de tartrate de potassium et de sodium (10 ml). Le mélange résultant est agité encore une heure, filtré et concentré sous pression réduite. Le résidu est repris dans du dichlorométhane (30 ml), lavé avec de l'eau, séché, concentré et purifié par chromatographie sur colonne (SiO₂, CH₂Cl₂ / MeOH:98/2), ce qui donne 93 mg (15 %) de produit souhaité sous forme d'un solide jaune pâle, p.f. 185-188° C.

RMN-¹H (CDCl₃) : 0,91 (t, 3H) ; 1,17 (t, 3H) ; 1,99 (m, 2H) ; 2,49 (s, 3H) ; 3,10 (dd, 2H) ; 4,11 (q, 2H) ; 4,6 (se, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 7,65 (t, 1H) ; 7,67 (s, 1H) ; 7,80 (t, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,22 (d, 1H) ; 8,34 (s, 1H).

RMN-C¹³ (CDCl₃) : 8,02 ; 13,99 ; 14,72 ; 33,14 ; 43,97 ; 50,02 ; 61,0 ; 76,54 ; 101,90 ; 127,65 ; 127,84 ; 128,08 ; 128,81 ; 128,88 ; 130,74 ; 131,59 ; 131,65 ; 140,33 ; 147,64 ; 152,96 ; 153,61 ; 162,11 ; 172,91.

IR (KBr) : 762 ; 1192 ; 1576 ; 1653 ; 1740.

Exemple 8 : β -éthyl- β -hydroxy- γ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de *tert*-butyle

On ajoute goutte à goutte de l'anhydride acétique (70 μ l, 0,7 mmol) à une solution de β -éthyl- β -hydroxy- γ -(8-hydroxyméthyl-9-oxo (11*H*)-indolizino-[1,2-*b*] quinoléine-7-yl)-propionate de *tert*-butyle (200 mg, 0,46 mmol) et de triéthylamine (140 μ l, 1 mmol) dans du dichlorométhane (5 ml) et le mélange résultant est agité à la température ambiante pendant 21 heures. Les composants volatils sont évaporés et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (1-2 % MeOH / CH₂Cl₂), ce qui donne 152 mg de composé recherché sous forme d'un solide jaune, p.f. 195-196° C.

RMN-¹H (CDCl₃) : 0,88 (t, 3H) ; 1,32 (s, 9H) ; 1,93 (m, 2H) ; 2,07 (s, 3H) ; 2,97 (dd, 2H) ; 4,8 (se, 1H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,59 (dd, 2H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,63 (t, 1H) ; 7,80 (t, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,23 (d, 1H) ; 8,34 (s, 1H).

RMN-C¹³ (CDCl₃) : 8,02 ; 21,06 ; 27,91 ; 35,05 ; 45,58 ; 50,16 ; 59,23 ; 77,52 ;
 5 82,26 ; 100,59 ; 124,21 ; 127,91 ; 128,10 ; 128,14 ; 128,97 ; 129,18 ; 130,68 ;
 131,46 ; 142,85 ; 148,29 ; 152,43 ; 158,49 ; 161,83 ; 171,13 ; 171,90.

**Exemple 9 : 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino
 [3',4':6,7]-indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15 (4H,13H)-
 dione**

- 10 Ce composé est préparé d'une manière analogue à l'exemple 1, excepté que dans l'étape 1.a., la 7-éthyl camptothécine (Sawada et ses collaborateurs, Chem. Pharm. Bull. 39:2574 (1991)) est utilisée à la place de la camptothécine. On obtient le composé recherché sous la forme d'un solide jaune vif, p.f. > 270° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,92 (t, 3H) ; 1,39 (t, 3H) ; 1,93 (q, 2H) ; 3,08 (d, 2H) ;
 15 3,25 (q, 2H) ; 3,51 (d, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 5,52 (dd, 2H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,76 (t, 1H) ; 7,89 (t, 1H) ; 8,18 (d, 1H) ; 8,32 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,46 ; 14,15 ; 22,42 ; 36,50 ; 42,54 ; 49,95 ; 61,45 ; 73,35 ;
 99,68 ; 122,61 ; 124,27 ; 126,76 ; 127,70 ; 128,27 ; 129,92 ; 130,18 ; 145,17 ;
 145,82 ; 148,57 ; 152,15 ; 155,89 ; 159,26 ; 172,08.

- 20 **Exemple 10 : Acide β-éthyl-γ-(12-éthyl-8-hydroxyméthyl-9-oxo (11H)-
 indolizino-[1,2-b] quinoléine-7-yl)-β-hydroxy-propionique**

- Ce composé est préparé d'une manière analogue à l'exemple 4, excepté que la 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione est utilisée à la place de la 5-éthyl-4,5-dihydro-
 25 5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione. Elle se présente sous la forme d'un solide d'un blanc légèrement sale, p.f. 238-239° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,82 (t, 3H) ; 1,35 (t, 3H) ; 2,01 (m, 2H) ; 2,85 (d, 2H) ;
 3,18 (d, 2H) ; 3,22 (q, 2H) ; 4,81 (s, 2H) ; 5,00 (se, 1H) ; 5,24 (s, 2H) ;
 5,78 (se, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,77 (t, 1H) ; 7,86 (t, 1H) ; 8,18 (d, 1H) ; 8,28 (d,
 30 1H) ; 12,10 (se, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,12 ; 14,15 ; 22,41 ; 34,78 ; 46,74 ; 49,65 ; 55,71 ; 76,51 ;
 100,04 ; 124,22 ; 126,63 ; 127,48 ; 128,12 ; 128,21 ; 129,94 ; 130,02 ; 143,10 ;
 145,59 ; 148,69 ; 152,62 ; 156,03 ; 161,22 ; 172,22.

Exemple 11 : 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-10H,12H-[1,4] dioxino [2,3-g] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-10,13 (15H)-dione

11.a. 2-éthyl-2-(2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (F)

5 On distille de l'eau de manière azéotropique (une nuit entière) avec un appareil Dean Stark à partir d'un mélange de 2-chloro-4-propionylpyridine (10 g, 59 mmol) obtenue comme dans Lamattina, J.L. *J. Hétérocyclic Chem.* 20, p. 553 (1983)), d'éthylène glycol (20 ml) et d'acide *p*-toluènesulfonique (250 mg) dans le toluène (150 ml). Le solvant est ensuite éliminé sous pression réduite, l'acide est neutralisé avec du bicarbonate de sodium aqueux saturé (100 ml) et le produit est extrait à l'éther. Les extraits étherés combinés sont lavés avec de la saumure, séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne 13,3 g (96 %) de produit brut protégé par le groupe carbonyle qui est porté au reflux avec 3 équivalents de méthoxyde de sodium dans l'acétonitrile jusqu'à la fin de la réaction (contrôle par chromatographie sur couche mince : SiO₂, oxyde de *tert*-butyle méthyle / hexane (TBMO/HX) 50/50). La solution d'acétonitrile est ensuite filtrée et évaporée. Le résidu est repris dans l'éther, lavé avec de l'eau et de la saumure, séché sur sulfate de sodium et évaporé, ce qui donne une huile marron qui est distillée (70-75° C, 0,04 mbar) ; on récupère 10,7 g (rendement global 81 %) de produit (F) sous forme d'une huile limpide.

20 **11.b. 2-éthyl-2-(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (G)**

On ajoute goutte à goutte au moyen d'une canule du *tert*-butyllithium (1,7 M dans le pentane, 100 ml, 170 mmol) à une solution de bromomésitylène (13 ml, 85 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (300 ml) à -78° C et sous argon. Le précipité blanc résultant est agité à -78° C pendant une heure puis du 2-éthyl-2-(2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (10 g, 44,8 mmol) est ajouté et le mélange réactionnel est agité 15 minutes à -78° C, une heure à 0° C et une heure à la température ambiante. Après un nouveau refroidissement à -78° C, de la N,N-diméthylformamide anhydre (100 mmol) est ajoutée et le mélange réactionnel est laissé se réchauffer jusqu'à la température ambiante puis est agité pendant 16 heures, après quoi une analyse par chromatographie sur couche mince (SiO₂, TBMO/HX:50/50) fait apparaître la consommation complète du produit de départ. La réaction est arrêtée avec du chlorure d'ammonium saturé et le mélange réactionnel extrait avec du diéthyl éther (200 ml, 50 ml, 50 ml). Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne (SiO₂, TBMO/HX: 0/100 à 5/95 pour éluer les dérivés méstylyène puis 20/80 à 50/50 pour éluer le produit) pour obtenir l'aldéhyde

intermédiaire (7 g). L'aldéhyde est dissous dans le méthanol (100 ml) et traité avec du borohydrure de sodium (5 g, 132 mmol) et le mélange résultant est agité jusqu'à consommation complète de l'aldéhyde intermédiaire (environ 1 heure) avec contrôle analytique par chromatographie sur couche mince. Le solvant est ensuite évaporé, le
 5 résidu est repris dans l'éther, lavé avec de l'eau et de la saumure, séché, et le solvant est évaporé. La chromatographie sur colonne (SiO_2 , TBMO/HX: 10/90 à 50/50) du résidu donne 7 g (rendement global 62 %) de produit (G) sous forme d'une huile jaune.

11.c. 2-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-2-éthyl-1,3-dioxolane (H)

10 On ajoute goutte à goutte une solution de 2-éthyl-2-(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-1,3-dioxolane (7 g, 30 mmol) et de chlorure de benzyle (5 ml, 45 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (50 ml) à une suspension d'hydrure de sodium (80 % dans l'huile minérale, 1,85 g, 61 mmol) dans du tétrahydrofurane anhydre (100 ml) et on maintient au reflux le mélange réactionnel pendant 16 heures. Le mélange réactionnel
 15 est ensuite laissé à refroidir jusqu'à la température ambiante, la réaction est arrêtée avec de l'eau (50 ml) et le mélange réactionnel concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans du diéthyl éther (150 ml) et lavé avec de l'eau et de la saumure, séché et évaporé. Une purification par chromatographie sur colonne (SiO_2 , TBMO/HX: 5/95 à 20/80) donne le produit protégé par le benzyle (H), 9 g, (87 %) sous forme d'une huile
 20 limpide.

11.d. 1-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-propane-1-one (I')

On traite du 2-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl)-2-éthyl-1,3-dioxolane (9 g, 27 mmol) avec de l'acide trifluoracétique (10 ml) et de l'eau (5 ml) à une température de bain de 120°C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est concentré sous pression
 25 réduite et les traces résiduelles d'acides sont neutralisées par l'addition de bicarbonate de sodium aqueux saturé. L'extraction avec de l'éther suivie d'une chromatographie sur colonne (SiO_2 , TBMO/HX: 10/90) donne 5,5 g (70 %) de produit (I).

11.e. β -éthyl- β -hydroxy- γ -(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle (J)

30 On ajoute goutte à goutte du bromoacétate de *tert*-butyle (13 ml, 80 mmol) à une suspension de zinc (5,3 g, 80 mmol activée par traitement avec HCl 6 N en 10 secondes, puis lavée successivement avec de l'eau jusqu'à pH neutre, de l'acétone et du diéthyl éther) dans le tétrahydrofurane anhydre (60 ml) au reflux. Le milieu réactionnel est maintenu au reflux pendant encore 10 minutes après que l'addition soit
 35 terminée. Ensuite, on ajoute une solution de 1-(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-

4-pyridyl)-propane-1-one (5,8 g, 20 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (20 ml) et on agite le mélange réactionnel sous reflux pendant une heure supplémentaire. La réaction est arrêtée à 0° C avec du chlorure d'ammonium aqueux saturé (100 ml) et le mélange réactionnel extrait avec du diéthyl éther. Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de sodium et évaporés, ce qui donne une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne (SiO₂, TBMO/HX: 5/95 à 10/90) pour obtenir l'ester de *tert*-butyle (J) (7 g, 95 %) sous forme d'une huile limpide.

11.f. β -éthyl- β -hydroxy- γ -(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle (K)

On hydrogénolyse du β -éthyl- β -hydroxy- γ -(3-benzyloxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle (1 g, 2,5 mmol) à la pression atmosphérique et à la température ambiante en utilisant 5 % de palladium sur charbon comme catalyseur (50 mg) et de l'éthanol absolu comme solvant (10 ml). Une fois la réaction terminée (6 heures), le catalyseur est séparé par filtration et le solvant est évaporé, ce qui laisse 0,7 g (90 %) de produit (K) d'une pureté suffisante pour une utilisation synthétique ultérieure.

11.g. 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-9-méthoxy-oxepino [3,4-c] pyridine-3 (4*H*)-one (L)

Du β -éthyl- β -hydroxy- γ -(3-hydroxyméthyl-2-méthoxy-4-pyridyl) propionate de *tert*-butyle (8,8 g, 28 mmol) est traité avec de l'acide trifluoracétique (30 ml) pendant 3 heures à la température ambiante. Les composants volatils sont évaporés et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 à 98/2), ce qui donne une huile limpide qui, après traitement avec du toluène, donne 5,9 g de produit (L) (89 %) sous forme de cristaux blancs, p.f. 97-98° C.

11.h. 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-oxepino [3,4-c] pyridine 3,9(4*H*,8*H*)-dione (M)

On chauffe au reflux pendant 9 heures dans de l'acide chlorhydrique 1 *N* (20 ml) de la 5-éthyl-1,5-dihydro-5-hydroxy-9-méthoxy-oxepino [3,4-c] pyridine-3 (4*H*)-one (0,5 g, 2,1 mmol). Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite et le résidu est encore séché par addition et évaporation du toluène, par deux fois, puis laissé une nuit entière sous pression réduite en présence de pentoxyde de phosphore. L'huile résultante est dissoute dans l'acétonitrile anhydre (5 ml) et agitée sous argon pendant 24 heures. Le précipité est filtré et séché, ce qui donne 0,23 g (49 %) d'un solide blanc (M), p.f. 118-119° C.

réduction subséquente au borohydrure de sodium donne le (6-benzyloxy-2-iodoquinoléine-3-yl)-méthanol, p.f. 147-149° C.

12.b. 8-(6-benzyloxy-2-iodo-3-quinoléinéméthyl)-1,5-dihydroxy-5-éthyl-5-hydroxy-oxepino [3,4-c] pyridine-3,9(4H, 8H)-dione

- 5 Ce composé est préparé d'une manière analogue à celle indiquée dans l'étape 11.j. de l'exemple 11, mais en utilisant du (6-benzyloxy-2-iodoquinoléine-3-yl)-méthanol à la place du (6,7-éthylènedioxy-2-iodoquinoléine-3-yl)-méthanol. Ce composé se présente sous la forme d'un solide blanc, p.f. 197-199° C.

12.c. 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-b]quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione

- 10 Ce composé est préparé d'une manière analogue à celle indiquée dans l'étape 11.k. de l'exemple 11, mais en utilisant la 8-(6-benzyloxy-2-iodo-3-quinoléinéméthyl)-1,5-dihydroxy-5-éthyl-5-hydroxy-oxepino [3,4-c] pyridine-3,9(4H, 8H)-dione à la place de la 5-éthyl-8-(6,7-éthylènedioxy-2-iodoquinoléine-3-yl)méthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-15 (1H, 3H)oxepino [3,4-c] pyridine-3-dione. Le composé recherché se présente sous forme d'un solide jaune clair, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,90 (t, 3H) ; 1,85 (m, 2H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,50 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,50 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,30-7,70 (m, 8H) ; 8,10 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H).

- 20 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,43 ; 36,48 ; 38,28 ; 50,65 ; 61,42 ; 70,00 ; 73,32 ; 99,05 ; 107,71 ; 122,05 ; 123,42 ; 128,18 ; 128,26 ; 128,70 ; 129,40 ; 130,19 ; 130,48 ; 130,63 ; 136,65 ; 144,18 ; 144,90 ; 150,53 ; 155,91 ; 157,31 ; 159,24 ; 172,06.

Exemple 13 : Acide γ -(12-benzyloxy-8-hydroxyméthyl-9-oxo (11H)-indolizino [1,2-b] quinoléine-7-yl)- β -éthyl- β -hydroxy-propionique (E)

- 25 Ce composé est préparé d'une manière analogue à celle expliquée dans l'exemple 4, mais en utilisant la 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-b]quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione à la place de la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15 (4H,13H)-dione.
30 Elle se présente sous forme d'un solide jaune, p.f. 171-173° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,80 (t, 3H) ; 2,00 (m, 2H) ; 2,85 (d, 1H) ; 3,15 (d, 1H) ; 4,80 (s, 2H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,75 (se, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,35-7,70 (m, 7H) ; 8,10 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,11 ; 34,75 ; 46,68 ; 50,35 ; 55,70 ; 69,97 ; 76,51 ; 99,45 ; 107,78 ; 123,28 ; 127,64 ; 128,18 (2C) ; 128,26 ; 128,70 (2C) ; 129,33 ; 130,17 ; 130,47 ; 130,57 ; 136,69 ; 142,79 ; 144,17 ; 150,93 ; 156,03 ; 157,19 ; 161,20.

Exemple 14 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5,10,-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione

La 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (370 mg, 0,79 mmol) est traitée par hydrogène à la pression atmosphérique et à température ambiante en utilisant du palladium à 10 % sur du charbon comme catalyseur (60 mg) et de l'acide trifluoroacétique comme solvant (15 ml). Une fois la réaction terminée (16 heures), du dichlorométhane (50 ml) et du méthanol (50 ml) sont ajoutés au mélange réactionnel, le catalyseur est filtré et les composants volatils sont évaporés sous pression réduite, ce qui permet d'obtenir le composé recherché brut contenant des traces d'acide trifluoroacétique. Ces traces sont éliminées par co-distillation avec du 1,4-dioxane. On obtient le produit sous forme d'un solide orange, p.f. 150° C (d), d'une pureté suffisante pour une utilisation synthétique ultérieure.

RMN- 1H (DMSO) : 0,89 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,02 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,19 (s, 2H) ; 5,37 (d, 1H) ; 5,50 (d, 1H) ; 5,98 (se, 1H) ; 7,26 (s, 1H) ; 7,31 (s, 1H) ; 7,40 (d, 1H) ; 8,00 (d, 1H) ; 8,42 (s, 1H) ; 10,32 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,47 ; 36,50 ; 42,61 ; 50,57 ; 61,46 ; 73,35 ; 98,84 ; 109,02 ; 121,83 ; 123,18 ; 129,50 ; 129,85 ; 130,12 ; 130,80 ; 143,39 ; 145,10 ; 149,69 ; 155,97 ; 156,82 ; 159,30 ; 172,11.

Exemple 15 : 11-(diméthylamino)méthyl-5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione

15.a. 11-(diméthylamino)méthyl-5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione

Une suspension de la 10-benzyloxy-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (260 mg, 0,69 mmol) dans l'acide acétique (15 ml) est traitée avec du formaldéhyde aqueux à 37 % (500 μ l) et de la diméthylamine aqueuse à 40 % (500 μ l) et le mélange résultant est agité à la température ambiante pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est concentré jusqu'à siccité et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH:

100/0 à 90/10) suivie d'une cristallisation avec l'acétonitrile, ce qui donne 102 mg du composé recherché.

**15.b. chlorhydrate de 11-(diméthylamino)méthyl-5-éthyl-4,5-dihydro-
5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*]
5 quinoléine - 3,15 (4*H*,13*H*)-dione**

On ajoute goutte à goutte de l'acide chlorhydrique dilué (1*N*) à une suspension de 11-(diméthylamino)méthyl-5-éthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione (102 mg) dans l'eau, jusqu'à dissolution complète. L'eau est évaporée sous pression réduite et le résidu est mis en
10 suspension dans l'acétonitrile (5 ml) et filtré, ce qui donne 103 mg du sel recherché, p.f. 248° C (d).

RMN-¹H (DMSO) : 0,88 (t, 3H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,84 (s, 6H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,5 (d, 1H) ; 4,73 (s, 2H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,47 (dd, 2H) ; 7,33 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 8,19 (d, 1H) ; 8,99 (s, 1H) ; 9,92 (se, 1H) ;
15 11,45 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,46 ; 34,36 ; 42,44 (3C) ; 50,61 (2C) ; 61,42 ; 73,35 ; 99,19 ; 108,63 ; 122,21 ; 122,36 ; 126,86 ; 129,13 ; 130,61 ; 133,09 ; 143,53 ; 144,70 ; 149,76 ; 155,98 ; 157,17 ; 159,27 ; 172,06.

**Exemple 16 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1*H*-
20 oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 3-fluoro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11i, 11j et 11k de l'exemple 11. Solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,89 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 4,00 (s, 3H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 7,32 (s, 1H) ; 7,72 (d, 1H) ; 7,91 (d, 1H) ; 8,58 (s, 1H).
25

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,43 ; 36,48 ; 42,51 ; 50,68 ; 56,60 ; 61,42 ; 73,29 ; 99,25 ; 108,68 ; 113,52 ; 122,23 ; 126,33 ; 129,99 ; 130,30 ; 143,79 ; 144,70 ; 148,42 ; 151,18 ; 153,19 ; 155,81 ; 159,20 ; 172,06.

30 IR (KBr) : 1259 ; 1503 ; 1602 ; 1737.

Exemple 17 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

Ce composé est obtenu à partir de la 3-chloro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11i, 11j et 11k de l'exemple 11. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,55 (s, 3H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 8,10 (s, 1H) ; 8,20 (s, 1H) ; 8,60 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,43 ; 20,20 ; 36,47 ; 42,49 ; 50,67 ; 61,41 ; 73,28 ; 99,87 ; 122,82 ; 126,98 ; 127,99 ; 129,60 ; 130,53 ; 131,08 ; 135,64 ; 136,56 ; 144,39 ; 147,11 ; 153,10 ; 155,85 ; 159,18 ; 172,03.

IR (KBr) : 1208 ; 1479 ; 1606 ; 1656 ; 1724.

Exemple 18 : 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

Ce composé est obtenu à partir de la 3,4-difluoroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11i, 11j et 11k de l'exemple 11. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 8,15 (q, 1H) ; 8,25 (q, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,41 ; 36,45 ; 42,48 ; 50,68 ; 61,40 ; 73,25 ; 99,92 ; 114,44 ; 115,42 ; 115,58 ; 122,96 ; 125,52 ; 130,56 ; 131,46 ; 144,21 ; 145,25 ; 142,36 ; 153,41 ; 155,85 ; 159,15 ; 172,00.

IR (KBr) : 1266 ; 1512 ; 1581 ; 1618 ; 1751.

Exemple 19 : 7-éthyl-7,8-dihydro-7-hydroxy-9*H*,11*H*-[1,3] dioxolo[4,5-*g*] oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-9,12[14*H*]-dione

Ce composé est obtenu à partir de la 3,4-méthylènedioxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11i, 11j et 11k de l'exemple 11. Solide crème ; p.f. >250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,20 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 6,30 (s, 2H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,49 (d, 2H) ; 8,45 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,43 ; 36,49 ; 42,56 ; 50,58 ; 61,42 ; 73,31 ; 98,87 ; 102,75 ; 103,33 ; 104,92 ; 121,76 ; 125,74 ; 128,59 ; 130,33 ; 145,08 ; 146,69 ; 148,78 ; 150,19 ; 151,49 ; 155,90 ; 159,24 ; 172,08.

IR (KBr) : 1248 ; 1459 ; 1606 ; 1731.

5 **Exemple 20 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 3-chloro-4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11i, 11j et 11k de l'exemple 11. Solide blanc ; p.f. > 250° C.

10 RMN- 1H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 4,01 (s, 3H) ; 5,22 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,31 (s, 1H) ; 7,68 (s, 1H) ; 8,20 (s, 1H) ; 8,55 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,22 ; 36,27 ; 42,30 ; 50,48 ; 56,69 ; 61,23 ; 73,08 ; 99,16 ; 107,44 ; 122,16 ; 127,12 ; 128,12 ; 129,25 ; 130,02 ; 130,53 ; 143,29 ; 144,37 ;

15 151,12 ; 153,29 ; 155,71 ; 158,98 ; 171,84.

IR (KBr) : 1056 ; 1256 ; 1483 ; 1592 ; 1657 ; 1747.

Exemple 21 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

20 Ce composé est obtenu à partir de la 4-méthoxyaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN- 1H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 3,95 (s, 3H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,00 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,51 (d, 2H) ; 8,07 (d, 1H) ; 8,55 (s, 1H).

25 RMN- C^{13} (DMSO) : 8,45 ; 36,48 ; 42,51 ; 50,64 ; 55,92 ; 61,42 ; 73,33 ; 99,01 ; 106,49 ; 122,02 ; 123,19 ; 129,59 ; 130,20 ; 130,43 ; 144,17 ; 144,94 ; 150,40 ; 155,92 ; 158,31 ; 159,26 ; 172,07.

IR (KBr) : 1251 ; 1604 ; 1655 ; 1735.

30 **Exemple 22 : 9,11-dichloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

Ce composé est obtenu à partir de la 3,5-dichloroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,41 (d, 1H) ; 5,55 (d, 1H) ; 6,08 (s, 1H) ; 7,41 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H) ; 8,21 (s, 1H) ; 8,91 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,39 ; 36,45 ; 42,51 ; 51,03 ; 61,39 ; 73,25 ; 100,62 ;
 5 123,55 ; 124,63 ; 127,60 ; 128,08 ; 128,56 ; 132,06 ; 132,19 ; 134,53 ; 143,77 ;
 148,80 ; 154,88 ; 155,82 ; 159,13 ; 171,98.

IR (KBr) : 1064 ; 1275 ; 1586 ; 1651 ; 1743.

Exemple 23 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

Ce composé est obtenu à partir de la 3-fluoro-4-méthylaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide jaune ; p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,89 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,49 (s, 3H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 5,21 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 8,61 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,40 ; 15,14 ; 36,45 ; 42,52 ; 50,60 ; 61,41 ; 73,28 ; 99,71 ; 112,00 ; 122,66 ; 125,38 ; 127,66 ; 129,59 ; 130,28 ; 144,49 ; 147,88 ; 152,88 ; 155,85 ; 159,18 ; 162,25 ; 172,02.

IR (KBr) : 1054 ; 1580 ; 1651 ; 1760.

Exemple 24 : 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

Ce composé est obtenu à partir de la 4-fluoroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide blanc ; p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,55 (d, 1H) ; 6,30 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,80 (q, 1H) ; 7,99 (q, 1H) ; 8,23 (q, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,40 ; 36,46 ; 42,48 ; 50,66 ; 61,41 ; 73,31 ; 99,68 ; 111,83 ; 122,75 ; 128,93 ; 130,93 ; 131,22 ; 131,93 ; 144,46 ; 145,27 ; 152,60 ; 155,89 ;
 30 159,21 ; 172,04.

IR (KBr) : 1209 ; 1589 ; 1659 ; 1739.

**Exemple 25 : 10-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino
[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-
dione**

5 Ce composé est obtenu à partir de la 4-chloroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide jaune. p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,89 (d, 1H) ; 8,19 (d, 1H) ; 8,29 (s, 1H) ; 8,67 (s, 1H).

10 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,40 ; 36,46 ; 42,47 ; 50,70 ; 61,42 ; 73,31 ; 100,00 ; 122,96 ; 127,31 ; 127,42 ; 128,87 ; 131,11 ; 132,12 ; 144,34 ; 146,53 ; 153,38 ; 155,88 ; 159,20 ; 172,04.

IR (KBr) : 1069 ; 1483 ; 1606 ; 1741.

**Exemple 26 : 9-chloro-5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-
oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

15

Ce composé est obtenu à partir de la 4-chloro-3-fluoroaniline selon la méthode illustrée par les étapes 11.i., 11.j. et 11.k. de l'exemple 11. Solide jaune. p.f. > 250° C.

20 RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ; 8,20 (d, 1H) ; 8,40 (d, 1H) ; 8,68 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,38 ; 36,47 ; 42,58 ; 50,71 ; 61,40 ; 73,26 ; 99,99 ; 113,59 ; 123,09 ; 124,28 ; 127,74 ; 130,64 ; 131,31 ; 144,13 ; 145,08 ; 153,57 ; 154,13 ; 155,84 ; 156,61 ; 159,14 ; 172,00.

IR (KBr) : 1488 ; 1583 ; 1655 ; 1743.

**Exemple 27 : 5,12-diéthyl-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-11-morpholino
méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-
3,15 (4*H*,13*H*) - dione**

25

Ce composé est obtenu à partir de la morpholine selon la méthode illustrée dans l'exemple 15.a. Solide blanc, p.f. > 250° C.

30 RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,53 (s, 4H) ; 3,03 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 3,57 (s, 4H) ; 4,02 (s, 2H) ; 5,01 (s, 2H) ; 5,38 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,0 (se, 1H) ; 7,30 (s, 1H) ; 7,42 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,82 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,45 ; 3,49 ; 42,58 ; 53,04 ; 61,44 ; 66,33 ; 73,33 ; 98,81 ; 113,78 ; 121,81 ; 122,74 ; 126,80 ; 129,05 ; 129,91 ; 143,72 ; 145,07 ; 149,24 ; 155,06 ; 156,92 ; 159,28 ; 172,08.

IR (KBr) : 1515 ; 1595 ; 1654 ; 1736.

5 **Exemple 28 : 5,12-diéthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

28.a. 5-fluoro-4-méthoxy-2-propionylaniline

(Ce produit est obtenu selon Sugawara T; Toyoda T; Adachi M; Sasakura K, *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978), p4842-4852). A une solution de 3-fluoro-4-méthoxy-aniline (20 g, 142 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (200 ml), sous atmosphère d'argon et à 0° C, est ajouté goutte à goutte du trichlorure de bore (1M dans l'heptane, 156 ml, 156 mmol). La suspension rose ainsi obtenue est maintenue sous agitation 5 min puis sont ajoutés goutte à goutte du propionitrile (33 ml, 420 mmol) suivi de trichlorure d'aluminium (20,8 g, 156 mmol) par petites portions. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 3 h, refroidi à 0° C, hydrolysé en ajoutant avec précaution de l'acide chlorhydrique 2N (100 ml), puis porté au reflux 45 min. Après refroidissement à 0° C, on obtient un précipité qui est filtré, lavé au dichlorométhane, puis repris dans de l'eau (300 ml). La phase aqueuse est basifiée jusqu'à pH alcalin, extraite au dichlorométhane puis à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée ($MgSO_4$) puis évaporée pour donner un produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne (SiO_2 , AcOEt/Hpt: 1/99 à 20/80). On obtient 15,3 g d'un solide jaune.

RMN- 1H ($CDCl_3$) : 1,20 (t, 3H) ; 2,92 (q, 2H) ; 3,83 (s, 3H) ; 6,2 (s, 2H) ; 6,40 (d, 2H) ; 7,32 (d, 2H).

25 IR (KBr) : 857 ; 1148 ; 1240 ; 1561 ; 1583 ; 1662.

28.b. 4-éthyl-7-fluoro-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle

A une solution de 5-fluoro-4-méthoxy-2-propionylaniline (15,3 g, 77,5 mmol) et de triéthylamine (13,9 ml, 100 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (110 ml), sous argon et à 0° C, est ajoutée goutte à goutte une solution de chlorure d'éthylmalonyle (12,9 ml, 100 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (30 ml). On laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante, on canule goutte à goutte et sous argon une solution d'éthylate de sodium (obtenue par 1,8 g, 78 mmol, de sodium dans 80 ml d'éthanol), puis on laisse sous agitation 12 h à température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans de

l'eau glacée (100 ml) et on agite deux heures, puis on filtre le précipité qui est lavé à l'eau, à l'éthanol et à l'éther. On obtient 19,4 g d'un solide blanc.

RMN-¹H (DMSO) : 1,25 (m, 6H) ; 2,78 (q, 2H) ; 3,92 (s, 3H) ; 4,30 (q, 2H) ; 7,15 (d, 2H) ; 7,40 (d, 2H) ; 11,93 (s, 1H).

5 IR (KBr) : 786 ; 1083 ; 1410 ; 1521 ; 1644 ; 1725.

28.c. 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle

On porte au reflux pendant 6 h une suspension de 4-éthyl-7-fluoro-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle (19,4 g, 0,066 mol) dans du chlorure de phosphoryle (243 ml). On distille le chlorure de phosphoryle. On transvase le mélange réactionnel dans de l'eau glacée. On reprend au dichlorométhane pour solubiliser. On lave la phase organique à l'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. On suspend le résidu dans de l'éther et filtre du produit de départ non converti (4 g). On évapore le filtrat et purifie le résidu par chromatographie sur colonne (SiO₂, AcOEt/Hpt: 5/95 à 20/80). On obtient 10,9 g d'un solide blanc.

RMN-¹H (DMSO) : 1,30 (t, 3H) ; 1,39 (t, 3H) ; 3,08 (q, 2H) ; 4,09 (s, 3H) ; 4,49 (q, 2H) ; 7,64 (d, 2H) ; 7,86 (d, 2H).

IR (KBr) : 865 ; 1016 ; 1082 ; 1190 ; 1224 ; 1253 ; 1272 ; 1508 ; 1571 ; 1732.

20 28.d. 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléineméthanol

Une solution de 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle (10,8 g, 35 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (200 ml) est traitée goutte à goutte à température ambiante sous atmosphère inerte par de l'hydruure de diisobutylaluminium (1M dans du dichlorométhane, 65 ml, 65 mmol), puis chauffée à 40° C pendant 4 h. On refroidit à 0° C, on ajoute avec précaution une solution aqueuse de sel de Rochelle à 20 % (105 ml) et du dichlorométhane (200 ml) et on maintient sous agitation pendant 1 h. On décante, on lave trois fois à l'eau, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (SiO₂, AcOEt/Hpt: 5/95 à 50/50). On obtient 6 g d'un solide blanc.

30 RMN-¹H (DMSO) : 1,28 (t, 3H) ; 3,25 (q, 2H) ; 4,04 (s, 3H) ; 4,77 (d, 2H) ; 5,27 (t, 1H) ; 7,55 (d, 2H) ; 7,73 (d, 2H).

IR (KBr) : 840 ; 864 ; 1023 ; 1232 ; 1267 ; 1317 ; 1444 ; 1511 ; 1569.

28.e. 5,12-diéthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

Le 2-chloro-4-éthyl-7-fluoro-6-méthoxy-3-quinoléinéméthanol est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 275° C.

RMN-¹H (CF₃COOD) : 1,07 (m, 3H) ; 1,62 (m, 3H) ; 2,27 (m, 2H) ; 3,44 (d, 1H) ; 3,54 (m, 2H) ; 3,91 (d, 1H) ; 4,25 (s, 3H) ; 5,60 (d, 1H) ; 5,74 (s, 2H) ; 5,98 (d, 1H) ; 7,85 (m, 1H) ; 8,16 (m, 1H) ; 8,31 (s, 1H).

RMN-C¹³ (CF₃COOD) : 9,03 ; 14,20 ; 26,68 ; 38,77 ; 43,98 ; 53,79 ; 58,27 ; 64,73 ; 77,93 ; 106,85 ; 109,24 ; 110,15 ; 128,99 ; 129,20 ; 131,61 ; 137,32 ; 141,23 ; 144,13 ; 154,79 ; 158,32 ; 160,25 ; 160,81 ; 179,30.

IR (KBr) : 1013 ; 1068 ; 1265 ; 1466 ; 1514 ; 1601 ; 1655 ; 1748.

Exemple 29 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

On applique à la 2-acétylaniline la procédure décrite par les exemples 28.b., 28.c. et 28.d. pour donner du 2-chloro-4-méthyl-3-quinoléinéméthanol. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN ¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,78 (s, 3H) ; 2,80 (d, 1H) ; 3,55 (d, 1H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,42 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,39 (s, 1H) ; 7,75 (t, 1H) ; 7,88 (t, 1H) ; 8,13 (d, 1H) ; 8,25 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,23 ; 36,26 ; 42,36 ; 62,00 ; 73,11 ; 78,65 ; 79,13 ; 79,25 ; 99,52 ; 122,36 ; 124,30 ; 127,67 ; 129,54 ; 129,55 ; 129,56 ; 140,11 ; 145,06 ; 148,07 ; 152,00 ; 155,79 ; 159,09 ; 171,89.

IR (KBr) : 1649 ; 1751 ; 3404.

Exemple 30 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl piperazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

5 30.a. 5-chloro-2-chloroacétyl-4-méthoxyaniline

Ce produit est obtenu selon Sugawara T. ; Toyoda T. ; Adachi M. ; Sasakura K. , *J. Am. Chem. Soc.*, 100 (1978), p. 4842-4852). A une solution de 3-chloro-4-méthoxy-aniline (23,6 g, 150 mmol) sous atmosphère inerte à 0° C sont ajoutés successivement, goutte à goutte, une solution molaire de trichlorure de bore dans
 10 l'hexane (164 ml, 164 mmol), du chloroacétonitrile (11,4 ml, 180 mmol), et une solution molaire de chlorure de diéthylaluminium dans l'hexane (164 ml, 164 mmol). Le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 1 h, refroidi à 0° C, hydrolysé en ajoutant avec précaution de l'acide chlorhydrique, 2N (90 ml), puis porté au reflux 1 h. On refroidit et on ajoute une solution concentrée de soude jusqu'au pH 14. On extrait à
 15 l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, puis à l'eau salée. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous pression réduite. On reprend le résidu à l'isopentane, on décante, puis on reprend l'insoluble dans le minimum d'éther isopropylique, on ajoute de l'isopentane pour précipiter le produit. On filtre et on sèche sous vide. On obtient 17,26 g d'un solide brun.

20 RMN-¹H (CDCl₃) : 3,82 (s, 3H) ; 4,60 (s, 2H) ; 6,11 (s, 2H) ; 6,78 (s, 1H) ; 7,11 (s, 1H).

30.b. 7-chloro-4-chlorométhyl-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléine-carboxylate d'éthyle

A une solution de 5-chloro-2-chloroacétyl-4-méthoxyaniline (17 g, 73 mmol) et de
 25 triéthylamine (18,5 ml, 131 mmol) dans de l'acétonitrile anhydre (310 ml), sous argon et à 0° C, on ajoute goutte à goutte une solution de chlorure d'éthylmalonyl (17 ml, 131 mmol). On agite pendant 2 h à température ambiante, puis on ajoute goutte à goutte à 0° C une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol (obtenue par 1,88 g, 80 mmol, de sodium dans 90 ml d'éthanol). On agite 12 heures à température ambiante.
 30 On ajoute 300 ml d'eau, on agite à nouveau pendant 20 minutes. On filtre le précipité ; on lave à l'eau, à l'éthanol, et à l'éther éthylique. On obtient après séchage sous vide 16,7 g d'un solide jaunâtre.

RMN-¹H (DMSO) : 1,31 (t, 3H) ; 3,95 (s, 3H) ; 4,36 (q, 2H) ; 4,95 (s, 2H) ; 7,46 (s, 1H) ; 7,49 (s, 1H).

30.c. 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléine-carboxylate d'éthyle

On porte au reflux pendant 6 h une suspension de 7-chloro-4-chlorométhyl-2-hydroxy-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle (116,7 g, 50 mmol) dans du chlorure de phosphoryle (100 ml). On distille le chlorure de phosphoryle. On reprend le résidu à l'eau, et on agite 30 min. On filtre le précipité et on lave à l'eau jusqu'à neutralité. On reprend le précipité au dichlorométhane et avec une solution saturée de chlorure de sodium. On filtre sur lit de celite et on décante le filtrat. On lave à nouveau la phase organique par une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous pression réduite. On obtient 15,88 g d'une huile brune.

RMN-¹H (CDCl₃) : 1,47 (t, 3H) ; 4,08 (t, 3H) ; 4,55 (q, 2H) ; 4,87 (s, 2H) ; 7,35 (s, 1H) ; 8,09 (s, 1H).

30.d. 2,7-dichloro-6-méthoxy-4-(4-méthylpipérazinométhyl)-3-quinoléine-carboxylate d'éthyle

Un mélange de 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléine-carboxylate d'éthyle (6,9 g, 20 mmol) et de *N*-méthylpipérazine (9 ml, 80 mmol) est chauffé à 60° C pendant 30 min. On dilue la masse réactionnelle à l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. On décante, on lave la phase organique à l'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore sous pression réduite. On reprend le résidu à l'eau, on agite 15 minutes, on filtre, on lave à l'eau et on sèche sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂: 5/95 à 8/92). On obtient 6,7 g de produit, un solide beige.

RMN-¹H (CDCl₃) : 1,45 (t, 3H) ; 2,28 (s, 3H) ; 2,35-2,70 (m, 8H) ; 3,86 (s, 2H) ; 4,04 (s, 3H) ; 4,48 (q, 2H) ; 7,77 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H).

30.e. 2,7-dichloro-6-méthoxy-4-(4-méthylpipérazinométhyl)-3-quinoléine-méthanol

On dissout du 2,7-dichloro-6-méthoxy-4-(4-méthylpipérazinométhyl)-3-quinoléine carboxylate d'éthyle (6 g, 14,5 mmol) dans du chlorure de méthylène (120 ml). On ajoute lentement une solution molaire d'hydruure de diisobutylaluminium dans le chlorure de méthylène (60 ml, 60 mmol). On agite une heure à température ambiante. On verse lentement la masse réactionnelle dans 300 ml d'une solution à 20 % de sel de Rochelle. On agite une heure ; on filtre sur celite ; on décante, on lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et

on évapore sous pression réduite. On reprend le solide avec de l'éther isopropylique, on filtre et on sèche sous vide. On obtient 4,3 g du produit recherché (80 %), sous forme d'un solide jaune.

RMN-¹H (CDCl₃) : 2,27 (s, 3H) ; 2,30-2,80 (m, 8H) ; 4,03 (s, 3H) ; 4,08 (s, 2H) ; 4,96 (s, 2H) ; 5,95 (s, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 8,05 (s, 1H).

30.f. 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl pipérazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

10 Le 2,7-dichloro-6-méthoxy-4-(4-méthylpipérazinométhyl)-3-quinoléine-méthanol est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

15 RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 2,53 (s, 4H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 3,58 (s, 4H) ; 4,06 (s, 5H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,42 (q, 2H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,31 (s, 1H) ; 7,91 (s, 1H) ; 8,16 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,42 ; 36,53 ; 50,65 ; 53,30 ; 56,67 ; 62,00 ; 66,50 ; 73,32 ; 99,31 ; 104,86 ; 122,32 ; 126,94 ; 127,70 ; 129,83 ; 130,44 ; 138,89 ; 144,22 ; 144,85 ; 151,05 ; 153,17 ; 155,92 ; 159,19 ; 172,06.

20 IR (KBr) : 862 ; 1063 ; 1116 ; 1248 ; 1595 ; 1655 ; 1744 ; 3449.

Exemple 31 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-morpholinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

25 On applique à la 3-chloro-4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléine-carboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au
30 composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,32 (s, 4H) ; 2,50 (s, 4H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,06 (s, 5H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,46 (q, 2H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,31 (s, 1H) ; 7,92 (s, 1H) ; 8,17 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,42 ; 36,51 ; 42,57 ; 45,93 ; 50,66 ; 52,83 ; 55,05 ; 56,09 ;
 56,72 ; 61,44 ; 73,29 ; 99,30 ; 104,89 ; 122,32 ; 126,89 ; 127,63 ; 129,85 ;
 130,16 ; 138,78 ; 144,18 ; 144,81 ; 151,03 ; 153,10 ; 155,10 ; 159,17 ; 172,07.

IR (KBr) : 1055 ; 1252 ; 1596 ; 1655 ; 1747 ; 3449.

**Exemple 32 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthyl
 pipérazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7] indolizino
 [1,2-*b*] quinoléine -3,15(4*H*,13*H*)-dione**

On applique à l'aniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d. avec la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,14 (s, 3H) ; 2,32-2,60 (m, 8H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,09 (q, 2H) ; 5,42 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ;
 6,03 (se, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,16 (d, 1H) ; 8,45 (d, 1H).

IR (KBr) : 1652 ; 1735 ; 3424.

**Exemple 33 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-pipéridinométhyl-1H-
 oxepino [3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-
 3,15(4*H*,13*H*)-dione**

On applique à l'aniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la pipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,40 (se, 2H) ; 1,48 (se, 4H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,50 (s, 4H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,04 (q, 2H) ; 5,33 (s, 2H) ; 5,42 (d,

1H) ; 5,51 (d, 1H) ; 6,07 (se, 1H) ; 7,75 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,15 (d, 1H) ; 8,45 (d, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,47 ; 23,50 ; 25,82 ; 36,50 ; 42,50 ; 50,68 ; 54,47 ; 58,00 ; 61,42 ; 73,35 ; 99,55 ; 122,61 ; 125,31 ; 127,58 ; 129,54 ; 129,55 ; 129,56 ;
 5 129,57 ; 140,49 ; 144,95 ; 148,63 ; 152,41 ; 155,90 ; 159,23 ; 172,07.

IR (KBr) : 1659 ; 1727 ; 3408.

Exemple 34 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-morpholinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

- 10 On applique à l'aniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d, en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit
 15 dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN- 1H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,30 (s, 4H) ; 3,49 (d, 1H) ; 3,55 (se, 4H) ; 4,10 (q, 2H) ; 5,35 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,72 (t, 1H) ; 7,85 (t, 1H) ; 8,16 (d, 1H) ; 8,47 (d,
 20 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 8,42 ; 36,51 ; 42,57 ; 50,68 ; 53,51 ; 56,06 ; 61,42 ; 66,41 ; 73,34 ; 99,56 ; 122,64 ; 125,25 ; 127,56 ; 129,81 ; 139,55 ; 144,92 ; 148,62 ; 152,39 ; 155,89 ; 159,21 ; 172,05.

IR (KBr) : 1657 ; 1729 ; 3347.

- 25 **Exemple 35 : 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthylpipérazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

- On applique à la 4-fluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et
 30 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6-fluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d. avec la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un
 35 solide jaune, p.f. > 275° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,31 (m, 4H) ; 2,50 (m, 4H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,04 (m, 2H) ; 5,31 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,77 (m, 1H) ; 8,19 (m, 2H).

5 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,43 ; 36,51 ; 42,54 ; 45,89 ; 50,67 ; 52,92 ; 54,93 ; 55,92 ; 73,32 ; 99,56 ; 122,69 ; 130,43 ; 132,40 ; 139,69 ; 144,70 ; 145,84 ; 152,19 ; 155,90 ; 159,17 ; 172,05.

IR (KBr) : 836 ; 1051 ; 1217 ; 1291 ; 1612 ; 1662 ; 1726.

Exemple 36 : 5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-

10 **12-morpholinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 4-fluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6-fluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de
15 la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige, p.f. > 250° C.

20 RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (m, 3H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,51 (m, 4H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 3,56 (m, 4H) ; 4,05 (m, 2H) ; 5,34 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,77 (m, 1H) ; 8,21 (m, 2H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,40 ; 36,47 ; 42,52 ; 50,59 ; 53,40 ; 56,14 ; 61,44 ; 66,41 ; 73,29 ; 99,58 ; 109,05 ; 109,28 ; 120,11 ; 120,37 ; 122,68 ; 128,53 ; 130,53 ;
25 132,43 ; 139,13 ; 144,62 ; 145,79 ; 152,07 ; 155,94 ; 159,14 ; 161,59 ; 172,04.

IR (KBr) : 834 ; 860 ; 1061 ; 1118 ; 1215 ; 1286 ; 1516 ; 1609 ; 1658 ; 1734.

Exemple 37 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-

12-(4-méthylpipérazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione
30

On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d. avec
35 la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit

dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-¹H (CDCl₃): 1,00 (t, 3H); 2,00 (q, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,61 (m, 8H); 3,33 (d, 1H); 3,39 (d, 1H); 3,97 (d, 1H); 4,07 (d, 1H);
5,17 (d, 1H); 5,38 (d, 1H); 5,52 (d, 1H); 5,63 (d, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,99 (d, 1H).

IR (KBr): 1652; 1747; 3430.

**Exemple 38 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-
12-morpholinométhyl-1H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

RMN-¹H (DMSO + CDCl₃): 1,00 (t, 3H); 2,02 (q, 2H); 2,57 (s, 3H); 2,60 (s, 4H); 3,23 (d, 1H); 3,45 (d, 1H); 3,75 (s, 4H); 4,11 (s, 2H); 5,44 (s, 2H); 5,47 (d, 1H); 5,65 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 8,24 (d, 1H).
RMN-C¹³ (CF₃CO₂D): 8,35; 13,93; 16,01; 22,24; 25,29; 38,18; 43,42; 54,19; 56,04; 56,74; 64,16; 65,09; 77,48; 108,29; 108,57; 128,07; 128,70;
129,90; 135,64; 138,03; 139,86; 141,10; 141,56; 147,78; 158,30; 161,87; 178,72.

IR (KBr): 117; 1609; 1654; 1750; 3437.

**Exemple 39 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-
12-piperidinométhyl-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino
[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la pipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au

composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

5 RMN-¹H (CF₃CO₂D) : 1,09 (s, 3H) ; 1,70 (t, 1H) ; 2,03 (m, 5H) ; 2,25 (s, 2H) ; 2,70 (s, 3H) ; 3,54 (d, 3H) ; 3,88 (d, 1H) ; 4,01 (se, 2H) ; 5,30 (q, 2H) ; 5,65 (d, 1H) ; 5,96 (d, 1H) ; 6,10 (s, 2H) ; 8,16 (d, 1H) ; 8,35 (s, 1H) ; 8,61 (s, 1H).

10 RMN-C¹³ (CF₃CO₂D) : 8,47 ; 16,07 ; 20,93 ; 22,18 ; 24,76 ; 38,28 ; 43,53 ; 54,30 ; 56,12 ; 58,33 ; 64,24 ; 77,56 ; 108,37 ; 111,30 ; 128,20 ; 129,02 ; 129,98 ; 135,60 ; 138,29 ; 139,90 ; 141,60 ; 142,26 ; 147,57 ; 158,28 ; 161,90 ; 167,63 ; 170,31 ; 178,82.

IR (KBr) : 1605 ; 1657 ; 1728 ; 3399.

Exemple 40 : 8-éthyl-2,3,8,9-tétrahydro-8-hydroxy-16-(4-méthyl
15 pipérazinométhyl)-10*H*,12*H*-[1,4] dioxino [2,3-*g*] oxepino
[3',4':6,7] indolizino [1,2-*b*] quinoléine-10,13[15*H*]-
dione

On applique à la 3,4-éthylènedioxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6,7-éthylènedioxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d. avec
20 la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 260° C.

25 RMN-¹H (DMSO) : 0,92 (t, 3H) ; 1,89 (q, 2H) ; 2,16 (s, 3H) ; 2,50 (m, 8H) ; 3,12 (d, 1H) ; 3,50 (d, 1H) ; 3,95 (s, 2H) ; 4,47 (s, 4H) ; 5,19 (q, 2H) ; 5,43 (d, 1H) ; 5,56 (d, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,54 (s, 1H) ; 7,76 (s, 1H).

30 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,45 ; 24,80 ; 36,51 ; 42,48 ; 45,90 ; 50,45 ; 52,98 ; 54,91 ; 56,10 ; 61,44 ; 64,43 ; 73,30 ; 99,03 ; 109,46 ; 113,51 ; 121,95 ; 123,51 ; 127,76 ; 137,99 ; 145,00 ; 145,14 ; 145,27 ; 147,24 ; 150,53 ; 155,99 ; 159,18 ; 172,27 ; 177,00.

IR (KBr) : 1656 ; 1743 ; 3422.

**Exemple 41 : 9-chloro-5-éthyl-10-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-
12-morpholinométhyl-1H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

- 5 On applique à la 3-chloro-4-fluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-fluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au
10 composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (CF₃COOD) : 1,09 (t, 3H) ; 2,30 (m, 2H) ; 3,50 (d, 1H) ; 3,90 (d, 1H) ; 3,98 (d, 4H) ; 4,36 (s, 4H) ; 5,38 (q, 2H) ; 5,64 (d, 1H) ; 5,96 (d, 1H) ; 6,23 (q,
15 2H) ; 8,57 (d, 1H) ; 8,60 (s, 1H) ; 8,85 (d, 1H).

RMN-C¹³ (CF₃COOD) : 8,10 ; 37,80 ; 43,11 ; 54,31 ; 55,78 ; 63,75 ; 65,11 ; 77,06 ; 128,28 ; 129,55 ; 130,33 ; 136,26 ; 137,11 ; 138,40 ; 139,67 ; 139,85 ; 148,58 ; 157,54 ; 159,74 ; 161,31 ; 178,00.

IR (KBr) : 848 ; 1042 ; 1230 ; 1609 ; 1658 ; 1750 ; 3310 ; 3387.

- 20 **Exemple 42 : résolution de la 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-
oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-
3,15 (4*H*,13*H*)-dione**

On porte à ébullition un mélange d'acide β -éthyl- β -hydroxy-(8-hydroxyméthylindolizino
[1,2-*b*] quinoléine-9-(11*H*)-one-7-yl)-propionique (19,5 g, 51 mmol) et de
25 L-(-)- α -méthylbenzylamine (12,12 g, 100 mmol) dans de l'éthanol absolu (1 l), on filtre à chaud et on laisse reposer 68 h. On filtre le précipité et on lave à l'éthanol et à l'éther pour donner 9,8 g d'un solide blanc. Une analyse par chromatographie liquide à haute pression sur phase stationnaire chirale ("HPLC chirale" sur colonne Chiral-AGP (Chromtech, Stockholm, Suède) 100 x 4 mm, éluant acétonitrile 2 % dans tampon
30 phosphate 10 mM à pH 6,9, pics éluant à 4,5 et 7,5 min) révèle deux pics intégrant respectivement pour 24 % et 76 % de la surface totale des deux pics. On reprend le solide dans de l'éthanol à 93 % (350 ml) au reflux, puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à l'éther pour obtenir 4,8 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 9 % et 91 % de la surface totale des
35 deux pics par HPLC chirale. On reprend le solide dans de l'éthanol à 50 % (48 ml) au

reflux puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à l'éther pour donner 2,7 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 3 % et 97 % de la surface totale des deux pics par HPLC chirale. On reprend le solide dans de l'éthanol à 50 % (22 ml) au reflux puis on laisse reposer 48 h. On filtre le précipité puis on lave à l'éthanol et à l'éther pour obtenir 1,6 g d'un solide blanc donnant deux pics intégrant respectivement pour 1 % et 99 % de la surface totale des deux pics par HPLC chirale. On traite le sel résultant, diastéréoisomériquement enrichi, repris dans de l'eau distillée (20 ml), par de l'acide acétique (0,35 ml, 6,4 mmol) pendant 15 min. On filtre le précipité obtenu, on lave à l'eau, à l'acétone et à l'éther puis on sèche sous vide à 80° C pour obtenir 1,1 g d'un solide blanc. On reprend ce dernier dans de l'éthanol absolu (55 ml) additionné d'acide chlorhydrique concentré (11,5 N, 11 ml) pour obtenir une solution jaune qui est maintenue sous agitation à température ambiante 68 h. On filtre le précipité ainsi obtenu et on lave à l'eau, à l'éthanol et à l'éther, puis on sèche sous vide à 80° C pour obtenir 770 mg de 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione énantiomériquement enrichie. Une analyse par HPLC chirale (colonne Chiral-AGP, éluee par un gradient de 2 à 5 % d'acétonitrile dans tampon phosphate 10 mM à pH 6,9, pics éluant à 15 et 20 min) révèle un excès énantiomérique de 98 %. On reprend la procédure décrite ci-dessus en remplaçant la L-(-)- α -méthylbenzylamine par la D-(+)- α -méthylbenzylamine. On obtient ainsi l'autre énantiomère du 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino [3',4':6,7]-indolizine [1,2-*b*] quinoléine-3,15 (4*H*,13*H*)-dione.

Exemple 43 : 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(1,2,5,6-tetrahydropyridinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione hydrochlorure

On applique à la 3,4-difluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6,7-difluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la 1,2,5,6-tetrahydropyridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. La base libre ainsi obtenue est mise en suspension dans de l'éthanol absolu (50 ml/mmol) puis traitée par du chlorure d'hydrogène éthanolique (2,5 N, 5 équ.). Il se forme dans un premier temps une solution jaune, puis un précipité qui est recueilli par filtration après concentration à 40 % du volume initial, et lavé à l'éther. On obtient un solide orange clair, p.f. 264° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,26-2,30 (m, 1H) ; 2,50 (m, 1H) ; 3,09 (d, 1H) ; 3,40 (m, 2H) ; 3,48 (d, 1H) ; 3,87 (m, 2H) ; 5,05 (m, 2H) ; 5,48 (q, 2H) ; 5,65 (m, 2H) ; 5,89 (m, 1H) ; 7,42 (s, 1H) ; 8,24-8,30 (m, 1H) ; 8,76-8,82 (m, 1H) ; 10,86 (s, 1H).

5 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,44 ; 22,36 ; 36,5 ; 42,7 ; 48,71 ; 50,30 ; 51,49 ; 61,42 ; 73,23 ; 100,16 ; 112,64 ; 112,83 ; 116,05 ; 120,26 ; 123,31 ; 125,29 ; 125,40 ; 131,17 ; 133,97 ; 144,15 ; 146,26 ; 146,37 ; 148,74 ; 150,52 ; 151,23 ; 153,20 ; 153,53 ; 155,99 ; 159,04 ; 172,02.

IR (KBr) : 662 ; 1064 ; 1268 ; 1452 ; 1523 ; 1598 ; 1652 ; 1743 ; 2936 ; 3027 ;
10 3418.

Exemple 44 : 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthylpipéridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

On applique à la 3,4-difluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et
15 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6,7-difluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la 4-méthylpipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage
20 résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,9 (m, 6H) ; 1,1 (m, 2H) ; 1,4 (m, 1H) ; 1,55 (d, 2H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,1 (t, 2H) ; 2,85 (m, 2H) ; 3,25 (dd, 2H) ; 4 (s, 2H) ; 5,3 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 8,15 (dd, 1H) ; 8,45 (dd, 1H).
25 IR (KBr) : 1454 ; 1518 ; 1608 ; 1658 ; 1733 ; 2804 ; 2926 ; 3311.

La mise en suspension de la base libre ci-dessus dans de l'éthanol absolu (50 ml/mmol) puis le traitement par du chlorure d'hydrogène éthanolique (2,5 N, 5 équ.) permet d'obtenir l'hydrochlorure correspondant. Il se forme dans un premier temps une solution jaune, puis un précipité qui est recueilli par filtration après concentration à 40 % du
30 volume initial, et lavé à l'éther. On obtient un solide jaune vif, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (m, 6H) ; 1,7 (m, 5H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,15 (s, 1H) ; 3,25 (dd, 2H) ; 3,3 (m, 2H) ; 4,9 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 5,6 (s, 2H) ; 6,1 (s, 1H) ; 7,4 (s, 1H) ; 8,25 (dd, 1H) ; 8,75 (dd, 1H) ; 10,35 (s, 1H).
IR (KBr) : 1270 ; 1455 ; 1523 ; 1606 ; 1653 ; 1742 ; 2943 ; 3419.

Exemple 45 : 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-pyrrolidinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

- 5 On applique à la 3,4-difluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6,7-difluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la pyrrolidine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit
- 10 dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige, p.f. > 250° C.
- RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,7 (s, 4H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,55 (s, 4H) ; 3,25 (dd, 2H) ; 4,15 (d, 2H) ; 5,35 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 8,15 (dd, 1H) ; 8,45 (dd, 1H).
- 15 IR (KBr) : 1455 ; 1518 ; 1605 ; 1657 ; 1731 ; 2801 ; 2970 ; 3422.

- La mise en suspension de la base libre ci-dessus dans de l'éthanol absolu (50 ml/mmol) puis le traitement par du chlorure d'hydrogène éthanolique (2,5 N, 5 équ.) permet d'obtenir l'hydrochlorure correspondant. Il se forme dans un premier temps une solution jaune, puis un précipité qui est recueilli par filtration après concentration à 40 % du
- 20 volume initial, et lavé à l'éther. On obtient un solide orange clair, p.f. > 250° C.
- RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,9 (m, 4H) ; 2,1 (s, 2H) ; 3,25 (dd, 2H) ; 3,3 (m, 2H) ; 3,55 (m, 2H) ; 5,05 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 5,6 (s, 2H) ; 6,1 (s, 1H) ; 7,4 (s, 1H) ; 8,3 (dd, 1H) ; 8,75 (dd, 1H) ; 10,75 (s, 1H).
- IR (KBr) : 1454 ; 1522 ; 1603 ; 1653 ; 1743 ; 2970 ; 3394.

- 25 **Exemple 46 : 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthylpipérazinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

- On applique à la 3,4-difluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6,7-difluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., puis réduit selon la méthode
- 30 de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (CDCl₃ + CD₃OD) : 0,99 (t, 3H) ; 2,00 (q, 2H) ; 2,32 (s, 3H) ; 3,24 (d, 1H) ; 3,37 (s, 1H) ; 3,42 (d, 1H) ; 4,04 (s, 2H) ; 5,37 (s, 2H) ; 5,43 (d, 1H) ; 5,64 (d, 1H) ; 7,56 (s, 1H) ; 7,84 (dd, 1H) ; 8,22 (dd, 1H).

RMN-C¹³ (CDCl₃ + CD₃OD) : 7,87 ; 36,11 ; 42,16 ; 45,33 ; 52,67 ; 54,52 ;
 56,47 ; 61,97 ; 73,26 ; 101,17 ; 110,81 ; 115,49 ; 122,93 ; 128,63 ; 139,83 ;
 144,28 ; 146,40 ; 149,27 ; 151,27 ; 151,64 ; 152,31 ; 153,82 ; 156,50 ; 159,71 ;
 172,56.

IR (KBr) : 1607 ; 1656 ; 1732 ; 2795 ; 3411.

**Exemple 47 : 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-
 12-pipéridinométhyl-1H-
 oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-
 3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 3,4-difluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6,7-difluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la pipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide vert clair, p.f. 266-268° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,42-1,49 (m, 6H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,47 (m, 4H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,00 (q, 2H) ; 5,31 (s, 2H) ; 5,46 (dd, 2H) ; 6,04 (s, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 8,14 (m, 1H) ; 8,46 (m, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,43 ; 24,01 ; 25,8 ; 36,52 ; 42,56 ; 50,60 ; 54,29 ; 56,91 ;
 61,41 ; 73,30 ; 99,81 ; 111,86 ; 115,67 ; 122,94 ; 130,10 ; 140,66 ; 144,49 ;
 146,12 ; 153,18 ; 155,86 ; 159,14 ; 172,03.

IR (KBr) : 1258 ; 1452 ; 1517 ; 1607 ; 1661 ; 1731 ; 2950 ; 3480.

**Exemple 48 : 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-
 12-diméthylamino-méthyl-1H-
 oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-
 3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 3,4-difluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6,7-difluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la diméthylamine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit

dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige clair, p.f. > 270° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,25 (s, 6H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 3,95 (q, 2H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,46 (dd, 2H) ; 6,06 (s, 1H) ;
 5 7,37 (s, 1H) ; 8,14 (s, 1H) ; 8,42 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,42 ; 14,06 ; 33,36 ; 45,44 ; 50,57 ; 61,40 ; 65,14 ; 72,05 ; 72,93 ; 73,30 ; 99,82 ; 99,95 ; 115,78 ; 115,85 ; 122,96 ; 125,01 ; 130,08 ; 140,56 ; 144,54 ; 146,16 ; 155,86 ; 159,19 ; 172,03.

IR (KBr) : 1516 ; 1613 ; 1654 ; 1731 ; 3450.

10 **Exemple 49 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-morpholino méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

On applique à la 3-chloro-4-methylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a.,
 15 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la morpholine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage
 20 résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 300° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 2,50 (s, 4H) ; 2,58 (s, 3H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,46 (d, 1H) ; 3,57 (s, 4H) ; 4,08 (dd, 2H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,51 (dd, 2H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 8,15 (s, 1H) ; 8,41 (s, 1H).

25 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,42 ; 20,57 ; 36,51 ; 42,55 ; 50,76 ; 53,46 ; 55,86 ; 61,42 ; 66,42 ; 73,29 ; 99,73 ; 122,78 ; 128,40 ; 130,10 ; 135,31 ; 136,26 ; 139,36 ; 144,61 ; 147,79 ; 152,81 ; 155,86 ; 159,16 ; 172,04.

IR (KBr) : 1613 ; 1657 ; 1736 ; 3432.

30 **Exemple 50 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthylpipérazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione**

On applique à la 3-chloro-4-methylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d.,
 35

puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. 262-268° C.

- 5 RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,86 (q, 2H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,20-260 (m, 8H) ; 2,60 (s, 3H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,49 (d, 1H) ; 4,09 (dd, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 5,50 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 8,21 (s, 1H) ; 8,43 (s, 1H).
 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,42 ; 20,56 ; 36,50 ; 42,55 ; 45,91 ; 50,81 ; 53,00 ; 54,94 ; 55,65 ; 61,43 ; 73,29 ; 79,36 ; 99,69 ; 122,75 ; 126,32 ; 128,37 ; 129,84 ;
 10 135,25 ; 136,23 ; 139,87 ; 144,57 ; 147,75 ; 152,76 ; 155,87 ; 159,15 ; 172,04.
 IR (KBr) : 1607 ; 1658 ; 1733 ; 3424.

**Exemple 51 : 12-benzylmethylaminométhyl-9-chloro-5-éthyl-
 4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-
 oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-
 3,15(4H,13H)-dione**

- 15 On applique à la 3-chloro-4-methylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la N-méthylbenzylamine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la
 20 méthode de l'exemple 30.e. en quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. 275-278° C.

- 25 RMN-¹H (DMSO) : 0,88 (t, 3H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,13 (s, 3H) ; 2,55 (s, 3H) ; 3,10 (d, 1H) ; 3,50 (d, 1H) ; 3,67 (s, 2H) ; 4,05 (dd, 2H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,39-5,57 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,36 (m, 6H) ; 8,15 (s, 1H) ; 8,31 (s, 1H).
 RMN-C¹³ (DMSO) : 9,10 ; 21,15 ; 37,20 ; 42,86 ; 43,23 ; 51,32 ; 55,78 ; 62,10 ; 62,88 ; 73,99 ; 80,05 ; 100,44 ; 123,47 ; 126,99 ; 127,32 ; 128,09 ; 129,17 ; 129,96 ; 130,86 ; 135,75 ; 136,84 ; 139,51 ; 140,67 ; 145,38 ; 148,54 ; 153,50 ;
 30 156,54 ; 159,85 ; 172,73.
 IR (KBr) : 1609 ; 1655 ; 1729 ; 3395.

**Exemple 52 : 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-9-chloro-5-éthyl-
4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-
3,15(4H,13H)-dione**

- 5 On applique à la 3-chloro-4-methylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la N-benzylpipérazine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé
10 au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige, p.f. 244-249° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,83 (m, 2H) ; 2,38-2,60 (m, 8H) ; 2,57 (s, 3H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,46 (s, 2H) ; 4,08 (m, 2H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,51 (dd, 2H) ;
15 6,05 (s, 1H) ; 7,30 (m, 6H) ; 8,16 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 9,10 ; 21,23 ; 37,19 ; 43,21 ; 51,48 ; 53,54 ; 53,80 ; 56,35 ; 62,09 ; 62,84 ; 73,97 ; 97,67 ; 100,39 ; 123,45 ; 127,05 ; 127,75 ; 129,02 ; 129,63 ; 130,61 ; 135,95 ; 136,93 ; 139,14 ; 140,52 ; 145,27 ; 148,45 ; 153,47 ; 156,52 ; 159,83 ; 172,72.

20 IR (KBr) : 1567 ; 1587 ; 1652 ; 1748 ; 3422.

**Exemple 53 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-
12-pipéridinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino
[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

- On applique à la 3-chloro-4-methylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a.,
25 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la piperidine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage
30 résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. 255° C (déc).

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,50 (m, 6H) ; 1,84 (m, 2H) ; 2,50 (m, 4H) ; 2,58 (s, 3H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,45 (d, 1H) ; 4,04 (m, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 5,51 (dd, 2H) ; 6,10 (s, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 8,20 (s, 1H) ; 8,42 (s, 1H).

RMN- C^{13} (DMSO) : 9,11 ; 21,24 ; 24,70 ; 26,50 ; 37,20 ; 43,23 ; 51,43 ; 55,10 ; 57,21 ; 62,09 ; 73,99 ; 98,05 ; 100,38 ; 123,44 ; 127,10 ; 129,12 ; 130,59 ; 135,89 ; 136,91 ; 140,99 ; 145,31 ; 148,50 ; 153,52 ; 156,51 ; 159,85 ; 172,73.
IR (KBr) : 1601 ; 1654 ; 1728 ; 3436.

5 **Exemple 54 : 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 4-fluoroaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 10 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6-fluoro-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la N-benzylpipérazine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la 15 procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide blanc, p.f. 262° C.

RMN- 1H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,37 (s, 4H) ; 2,37 (s, 4H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,45 (s, 2H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,08 (q, 2H) ; 5,32 (s, 2H) ; 5,46 (dd, 2H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,35 (m, 5H) ; 7,38 (s, 1H) ; 7,77 (m, 1H) ; 8,20 (m, 2H).

20 RMN- C^{13} (DMSO) : 8,41 ; 36,49 ; 42,53 ; 50,65 ; 52,82 ; 53,03 ; 55,95 ; 61,41 ; 62,14 ; 72,3 ; 99,55 ; 109,31 ; 120,14 ; 120,40 ; 122,70 ; 127,05 ; 128,32 ; 128,55 ; 128,96 ; 130,40 ; 138,42 ; 139,65 ; 144,66 ; 145,83 ; 152,15 ; 155,89 ; 159,15 ; 161,57 ; 172,02.
IR (KBr) : 740 ; 834 ; 1071 ; 1193 ; 1220 ; 1288 ; 1360 ; 1451 ; 1516 ; 1592 ; 25 1655 ; 1749 ; 2813 ; 2950 ; 3434.

Exemple 55 : 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

30 On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la N-benzylpipérazine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé 35 au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de

couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige clair, p.f. 259° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,38 (m, 4H) ; 2,50 (s, 4H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,36 (s, 3H) ; 3,46 (s, 2H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,07 (q, 2H) ; 5,29 (s, 2H) ; 5,46 (dd, 2H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,23-7,35 (m, 6H) ; 7,8 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,40 ; 15,45 ; 36,47 ; 42,54 ; 50,7 ; 52,84 ; 53,13 ; 55,81 ; 61,4 ; 62,14 ; 73,29 ; 99,57 ; 112,45 ; 122,61 ; 124,73 ; 127,05 ; 128,32 ; 128,96 ; 138,45 ; 139,81 ; 144,68 ; 152,63 ; 155,85 ; 159,15 ; 172,02.

IR (KBr) : 1013 ; 1069 ; 1169 ; 1241 ; 1266 ; 1475 ; 1577 ; 1594 ; 1655 ; 1744.

Exemple 56 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-diméthylaminométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la diméthylamine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige clair, p.f. 184-190° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,26 (s, 6H) ; 2,5 (s, 3H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 3,98 (q, 2H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,46 (dd, 2H) ; 6,06 (s, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 7,84 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,45 ; 15,50 ; 36,52 ; 45,59 ; 50,62 ; 57,36 ; 61,43 ; 73,33 ; 99,66 ; 112,29 ; 112,50 ; 122,67 ; 124,71 ; 126,99 ; 127,20 ; 127,44 ; 129,08 ; 140,16 ; 144,80 ; 148,82 ; 152,71 ; 155,89 ; 159,22 ; 160,75 ; 172,07.

IR (KBr) : 1448 ; 1595 ; 1653 ; 1749 ; 2950 ; 3438.

Exemple 57 : 5-éthyl-12-diéthylaminométhyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-

3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la diéthylamine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige clair, p.f. > 270° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,04 (t, 6H) ; 1,86 (q, 2H) ; 2,50 (q, 2H) ; 2,54 (s, 3H) ; 2,56 (q, 2H) ; 3,08 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,11 (q, 2H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,46 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,80 (d, 1H) ; 8,36 (d, 1H).

10 RMN-C¹³ (DMSO) : 8,45 ; 11,68 ; 11,78 ; 15,43 ; 15,57 ; 36,5 ; 42,5 ; 46,68 ; 46,83 ; 46,99 ; 50,77 ; 51,85 ; 52,08 ; 61,44 ; 73,30 ; 99,60 ; 112,18 ; 112,36 ; 122,6 ; 124,6 ; 126,9 ; 127,1 ; 128,8 ; 141,45 ; 144,6 ; 148,6 ; 148,7 ; 152,65 ; 155,9 ; 159,1 ; 160,7 ; 163,2 ; 172,1.

IR (KBr) : 1217 ; 1295 ; 1448 ; 1463 ; 1507 ; 1609 ; 1660 ; 1725 ; 2971 ; 3559.

15 La mise en suspension de la base libre ci-dessus dans de l'éthanol absolu (50 ml/mmol) puis le traitement par du chlorure d'hydrogène éthanolique (2,5 N, 5 équ.) permet d'obtenir l'hydrochlorure correspondant. Il se forme dans un premier temps une solution jaune, puis un précipité qui est recueilli par filtration après concentration à 40% du volume initial, et lavé à l'éther. On obtient un solide jaune vif, p.f. 269-272° C.

20 RMN-¹H (DMSO) : 0,87 (t, 3H) ; 1,34 (m, 1H) ; 1,86 (q, 2H) ; 2,56 (s, 3H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,19 (m, 2H) ; 3,39 (m, 2H) ; 3,49 (d, 1H) ; 4,97 (m, 2H) ; 5,41 (d, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 5,58 (s, 2H) ; 6,08 (s, 1H) ; 7,42 (s, 1H) ; 7,96 (d, 1H) ; 8,43 (d, 1H) ; 10,38 (s, 1H).

IR (KBr) : 1039 ; 1070 ; 1226 ; 1282 ; 1509 ; 1654 ; 1724 ; 1744 ; 2921 ; 3409 ;
25 3489.

**Exemple 58 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-
12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-
3,15(4H,13H)-dione**

30 On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la 4-méthylpipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé
35 au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de

couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 1,00-0,80 (complexe, 6H) ; 1,12 (q, 1H) ; 1,37 (s, 1H) ; 1,57 (d, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,13 (t, 2H) ; 2,82 (s, 1H) ; 2,85 (s, 1H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,25 (s, 3H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,04 (q, 2H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 7,82 (d, 1H) ; 8,40 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 0,29 ; 8,43 ; 13,68 ; 15,48 ; 19,40 ; 21,93 ; 23,23 ; 30,39 ; 34,20 ; 36,52 ; 42,55 ; 50,67 ; 53,84 ; 56,29 ; 57,67 ; 61,40 ; 73,32 ; 99,59 ; 112,49 ; 122,62 ; 124,80 ; 127,18 ; 129,10 ; 140,31 ; 144,58 ; 148,64 ; 152,69 ; 155,84 ; 159,19 ; 172,05.

IR (KBr) : 1597 ; 1653 ; 1747 ; 3446.

Exemple 59 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-pyrrolidinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la pyrrolidine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,72 (s, 4H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,57 (s, 4H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,28 (s, 3H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,18 (q, 2H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 7,82 (d, 1H) ; 8,35 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 0,37 ; 8,47 ; 15,57 ; 23,48 ; 36,53 ; 42,61 ; 50,61 ; 53,45 ; 54,09 ; 61,42 ; 73,33 ; 99,59 ; 112,37 ; 122,64 ; 124,51 ; 127,00 ; 127,25 ; 128,63 ; 140,65 ; 144,77 ; 148,65 ; 152,73 ; 155,87 ; 159,20 ; 162,00 ; 167,00 ; 172,07.

IR (KBr) : 1608 ; 1656 ; 1729 ; 3400.

**Exemple 60 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-
12-(1,2,5,6-tetrahydropyridinométhyl)-1H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

- 5 On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la 1,2,5,6-tetrahydropyridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est
10 couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,08 (s, 2H) ; 2,64 (t, 2H) ; 3,03 (s, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,28 (s, 3H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,12 (d, 1H) ; 4,17 (d, 1H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,52 (d, 1H) ; 5,64 (d, 1H) ; 5,72 (d, 1H) ;
15 6,03 (s, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 7,83 (d, 1H) ; 8,36 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,45 ; 15,54 ; 25,84 ; 36,54 ; 42,55 ; 49,78 ; 50,68 ; 52,52 ; 55,81 ; 61,42 ; 73,33 ; 99,62 ; 112,53 ; 122,66 ; 124,78 ; 125,03 ; 127,09 ; 127,19 ; 131,73 ; 139,98 ; 144,76 ; 148,79 ; 152,73 ; 155,86 ; 159,19 ; 160,76 ;
20 163,25 ; 172,07.

IR (KBr) : 1605 ; 1656 ; 1733 ; 3451.

**Exemple 61 : 12-diisobutylaminométhyl-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-
5-hydroxy-10-méthyl-1H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-
3,15(4*H*,13*H*)-dione**

- On applique à la 3-fluoro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthyl-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la diisobutylamine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode
30 de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,75 (d, 12H) ; 0,87 (t, 3H) ; 1,83 (m, 4H) ; 2,15 (d, 1H) ; 2,48 (s, 3H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,01 (q, 2H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,39 (d, 1H) ; 5,53 (d, 1H) ; 6,03 (s, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 7,83 (d, 1H) ; 8,49 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 9,09 ; 16,14 ; 21,73 ; 26,57 ; 26,70 ; 37,15 ; 43,14 ; 51,05 ;
 55,49 ; 62,08 ; 64,74 ; 73,98 ; 100,42 ; 113,03 ; 123,38 ; 125,58 ; 127,12 ;
 127,32 ; 128,59 ; 130,27 ; 141,32 ; 145,51 ; 149,38 ; 149,51 ; 153,20 ; 156,62 ;
 159,86 ; 161,31 ; 163,79 ; 172,72.

IR (KBr) : 1599 ; 1656 ; 1747 ; 2796 ; 3448.

Exemple 62 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-

10 **12-(4-méthyl pipérazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 3-fluoro-4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthoxy-
 15 3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune clair, p.f. 274° C.

20 RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,31 (m, 4H) ; 2,47 (m, 4H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,47 (d, 1H) ; 4,05 (m, 2H) ; 4,05 (s, 3H) ; 5,28 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,87 (d, 1H) ; 7,94 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,44 ; 36,53 ; 45,58 ; 45,95 ; 50,68 ; 52,86 ; 55,07 ; 56,20 ;
 25 56,47 ; 61,45 ; 73,32 ; 99,19 ; 105,90 ; 113,74 ; 113,91 ; 122,22 ; 125,60 ; 129,46 ; 138,83 ; 144,51 ; 144,62 ; 144,94 ; 147,85 ; 147,98 ; 150,96 ; 152,82 ; 155,34 ; 155,96 ; 159,19 ; 172,09.

IR (KBr) : 1270 ; 1515 ; 1594 ; 1648 ; 1747 ; 2950 ; 3438.

Exemple 63 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-

30 **12-pipéridino méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 3-fluoro-4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-7-fluoro-6-méthoxy-
 35 3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en

utilisant la pipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide vert clair,
 5 p.f. > 275° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,42-1,50 (m, 6H) ; 1,84 (q, 2H) ; 2,50 (m, 4H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d, 1H) ; 4,03 (s, 2H) ; 4,05 (s, 3H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,9 (d, 1H) ; 7,99 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,44 ; 24,07 ; 25,9 ; 36,54 ; 42,57 ; 50,60 ; 54,26 ; 56,40 ;
 10 57,11 ; 61,42 ; 73,33 ; 99,17 ; 105,97 ; 113,75 ; 113,92 ; 122,21 ; 125,66 ; 129,46 ; 139,23 ; 144,54 ; 144,98 ; 147,94 ; 151,0 ; 152,82 ; 155,34 ; 155,89 ; 159,20 ; 172,07.

IR (KBr) : 860 ; 1057 ; 1270 ; 1514 ; 1656 ; 1748 ; 2857 ; 2932 ; 3397.

La mise en suspension de la base libre ci-dessus dans de l'éthanol absolu (50 ml/mmol)
 15 puis le traitement par du chlorure d'hydrogène éthanolique (2,5 N, 5 équ.) permet d'obtenir l'hydrochlorure correspondant. Il se forme dans un premier temps une solution jaune, puis un précipité qui est recueilli par filtration après concentration à 40 % du volume initial, et lavé à l'éther. On obtient un solide jaune clair, p.f. 264° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,42 (m, 1H) ; 1,70-1,85 (m, 7H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,33 (m, 4H) ; 3,47 (m, 1H) ; 4,19 (s, 3H) ; 5,00 (s, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ;
 20 5,54 (d, 1H) ; 5,61 (s, 2H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,37 (s, 1H) ; 7,95-8,04 (m, 2H) ; 10,46 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 9,12 ; 22,11 ; 22,91 ; 37,63 ; 43,20 ; 52,27 ; 53,20 ; 54,00 ;
 25 54,75 ; 57,91 ; 58,15 ; 62,12 ; 62,78 ; 73,97 ; 100,06 ; 106,96 ; 107,14 ; 114,80 ; 123,20 ; 126,58 ; 130,48 ; 134,14 ; 145,33 ; 145,48 ; 149,49 ; 149,62 ; 151,76 ; 153,84 ; 156,36 ; 156,69 ; 159,76 ; 172,73.

IR (KBr) : 1010 ; 1072 ; 1240 ; 1271 ; 1469 ; 1511 ; 1574 ; 1598 ; 1648 ; 1734 ; 2525 ; 2944 ; 3430 ; 3507.

Exemple 64 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-
 30 12-diméthylaminométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione

On applique à la 3-chloro-4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en
 35 utilisant la diméthylamine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode

de l'exemple 30.e. en quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

5 RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,84 (q, 2H) ; 2,29 (s, 6H) ; 3,06 (d, 1H) ; 3,42 (d, 1H) ; 3,98 (q, 2H) ; 4,05 (s, 3H) ; 5,27 (s, 2H) ; 5,45 (s, 2H) ; 5,95 (s, 1H) ; 7,32 (s, 1H) ; 7,82 (s, 1H) ; 8,19 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,41 ; 36,50 ; 42,55 ; 45,58 ; 50,62 ; 56,70 ; 57,42 ; 61,42 ; 73,29 ; 99,28 ; 104,66 ; 122,34 ; 126,92 ; 127,55 ; 129,89 ; 130,04 ; 139,19 ;

10 144,20 ; 144,81 ; 151,08 ; 153,15 ; 155,91 ; 159,18 ; 172,04.

IR (KBr) : 1048 ; 1242 ; 1482 ; 1611 ; 1659 ; 1730 ; 3301 ; 3417.

**Exemple 65 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-
12-pipéridinométhyl-1H-
oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-
3,15(4H,13H)-dione hydrochlorure**

15

On applique à la 3-chloro-4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la pipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. La base libre ainsi obtenue est mise en suspension dans de l'éthanol absolu (50 ml/mmol) puis traitée par du chlorure d'hydrogène éthanolique (2,5 N, 5 équ.). Il se forme dans un premier temps une solution jaune, puis un précipité qui est recueilli par filtration après concentration à 40 % du volume initial, et lavé à l'éther. On obtient un solide orange, p.f. > 250° C.

20

25

30 RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,43 (q, 1H) ; 1,70 (d, 1H) ; 1,76 (m, 2H) ; 1,86 (m, 4H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,28 (m, 2H) ; 3,47 (m, 3H) ; 4,20 (s, 3H) ; 5,00 (q, 2H) ; 5,41 (d, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 5,62 (s, 1H) ; 6,10 (s, 1H) ; 7,36 (s, 1H) ; 7,88 (s, 1H) ; 8,31 (s, 1H).

RMN-C¹³ (CF₃COOD) : 8,44 ; 22,11 ; 24,79 ; 38,27 ; 43,51 ; 54,28 ; 56,01 ; 58,51 ; 58,75 ; 64,23 ; 77,59 ; 104,22 ; 110,49 ; 124,68 ; 129,44 ; 131,91 ; 136,61 ; 140,01 ; 141,33 ; 144,72 ; 158,25 ; 161,10 ; 161,89 ; 178,85.

IR (KBr) : 1079 ; 1288 ; 1488 ; 1562 ; 1578 ; 1648 ; 1747 ; 2936 ; 3406.

Exemple 66 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(1,2,5,6-tetrahydropiridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione hydrochlorure

On applique à la 4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la 1,2,5,6-tetrahydropyridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. La base libre ainsi obtenue est mise en suspension dans de l'éthanol absolu (50 ml/mmol) puis traitée par du chlorure d'hydrogène éthanolique (2,5 N, 5 équ.). Il se forme dans un premier temps une solution jaune, puis un précipité qui est recueilli par filtration après concentration à 40 % du volume initial, et lavé à l'éther. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,87 (q, 2H) ; 2,32 (m, 1H) ; 3,07 (d, 1H) ; 3,48 (m, 3H) ; 3,89 (m, 8H) ; 4,06 (s, 3H) ; 5,08 (m, 2H) ; 5,40 (d, 1H) ; 5,54 (d, 1H) ; 5,63 (q, 2H) ; 5,67 (d, 2H) ; 5,93 (d, 2H) ; 7,37 (s, 1H) ; 7,59 (q, 1H) ; 7,79 (d, 1H) ; 8,14 (d, 1H) ; 10,80 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 8,47 ; 25,97 ; 36,40 ; 42,55 ; 49,75 ; 50,25 ; 50,61 ; 52,36 ; 56,05 ; 61,44 ; 73,36 ; 98,95 ; 103,74 ; 121,99 ; 122,29 ; 124,98 ; 125,50 ; 128,84 ; 129,84 ; 131,18 ; 138,47 ; 144,63 ; 145,18 ; 150,01 ; 155,93 ; 159,24 ; 172,10.

IR (KBr) : 827 ; 1065 ; 1228 ; 1289 ; 1592 ; 1653 ; 1746 ; 2363 ; 3373.

Exemple 67 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthylpipéridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

On applique à la 4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la 4-méthylpipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (CF₃COOD) : 1,17 (m, 6H) ; 1,62 (m, 2H) ; 1,89 (s, 1H) ; 2,07 (q, 2H) ; 2,25 (m, 2H) ; 3,54 (m, 3H) ; 3,89 (d, 1H) ; 4,02 (s, 2H) ; 4,19 (s, 3H) ; 7,94 (s, 1H) ; 8,10 (m, 1H) ; 8,29 (s, 1H) ; 8,50 (m, 1H).

RMN-C¹³ (CF₃COOD) : 8,43 ; 13,79 ; 17,43 ; 20,89 ; 30,01 ; 32,85 ; 38,26 ;
 43,50 ; 54,13 ; 56,09 ; 57,87 ; 58,27 ; 64,22 ; 77,57 ; 107,37 ; 110,56 ; 125,75 ;
 129,36 ; 129,42 ; 132,78 ; 136,04 ; 136,65 ; 139,91 ; 140,38 ; 144,31 ; 158,30 ;
 161,94 ; 164,90 ; 178,84.

IR (KBr) : 825 ; 1056 ; 1230 ; 1260 ; 1516 ; 1641 ; 1655 ; 1736 ; 2921 ; 3395.

**Exemple 68 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl
 pipérazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]
 quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. 215-219° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (m, 2H) ; 2,15 (s, 3H) ; 2,35 (m, 4H) ;
 2,5 (m, 4H) ; 3,25 (dd, 2H) ; 3,95 (s, 3H) ; 4,05 (s, 2H) ; 5,3 (s, 2H) ;
 5,45 (dd, 2H) ; 6 (s, 1H) ; 7,3 (s, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 9,12 ; 14,36 ; 20,08 ; 23,93 ; 46,61 ; 51,35 ; 53,58 ; 55,71 ;
 56,34 ; 56,73 ; 58,37 ; 62,11 ; 74,03 ; 99,62 ; 104,49 ; 122,66 ; 123,11 ; 129,54 ;
 130,53 ; 131,82 ; 139,05 ; 145,3 ; 145,86 ; 150,67 ; 156,62 ; 158,71 ; 159,91 ;
 172,77.

IR (KBr) : 1590 ; 1624 ; 1655 ; 1744 ; 2801 ; 2935 ; 3423.

**Exemple 69 : 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-
 12-pyrrolidinométhyl-1H-
 oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-
 3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la pyrrolidine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit

dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,7 (s, 4H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,55 (s, 4H) ; 3,25 (dd, 2H) ; 3,9 (s, 3H) ; 4,15 (s, 2H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6 (s, 1H) ; 7,35 (s, 1H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,7 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 9,68 ; 24,74 ; 51,8 ; 54,71 ; 55,25 ; 56,3 ; 56,87 ; 62,3 ; 62,64 ; 74,5 ; 100,14 ; 104,8 ; 104,92 ; 123,19 ; 123,45 ; 129,79 ; 130,49 ; 132,32 ; 132,50 ; 140,5 ; 145,83 ; 146,4 ; 151,27 ; 157,15 ; 159,25 ; 160,45 ; 173,3.

IR (KBr) : 1255 ; 1516 ; 1535 ; 1613 ; 1655 ; 1735 ; 3438 ; 3762 ; 3830.

Exemple 70 : 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione

On applique à la 4-méthoxyaniline la procédure décrite par les exemples 30.a., 30.b. et 30.c. pour donner du 2-chloro-4-chlorométhyl-6-méthoxy-3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en utilisant la N-benzylpipérazine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide beige, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,45 (s, 2H) ; 2,4 (m, 4H) ; 2,55 (m, 4H) ; 3,25 (dd, 2H) ; 3,45 (s, 2H) ; 3,95 (s, 3H) ; 4,05 (s, 2H) ; 5,3 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6 (s, 1H) ; 7,3 (m, 6H) ; 7,5 (d, 1H) ; 7,75 (s, 1H) ; 8 (d, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 7,38 ; 49,56 ; 51,89 ; 54,46 ; 54,82 ; 54,98 ; 55,1 ; 60,1 ; 60,35 ; 61,11 ; 72,26 ; 97,86 ; 102,6 ; 102,76 ; 120,9 ; 121 ; 121,2 ; 121,4 ; 126 ; 127,25 ; 127,77 ; 127,88 ; 128,76 ; 130,13 ; 130,2 ; 137,25 ; 137,36 ; 143,53 ; 144,08 ; 148,86 ; 156,86 ; 156,95 ; 158,15 ; 171,02.

IR (KBr) : 1235 ; 1259 ; 1517 ; 1586 ; 1614 ; 1654 ; 1747 ; 2927 ; 3450 ; 3762 ; 3848.

La mise en suspension de la base libre ci-dessus dans de l'éthanol absolu (50 ml/mmol) puis le traitement par du chlorure d'hydrogène éthanolique (2,5 N, 5 équ.) permet d'obtenir l'hydrochlorure correspondant. Il se forme dans un premier temps une solution

jaune, puis un précipité qui est recueilli par filtration après concentration à 40 % du volume initial, et lavé à l'éther. On obtient un solide jaune, p.f. > 250° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,85 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 2,5 (s, 2H) ; 2,65 (m, 2H) ;
3 (m, 2H) ; 3,2 (m, 2H) ; 3,35 (dd, 2H) ; 3,35 (s, 2H) ; 3,95 (s, 3H) ; 4,15 (s,
5 2H) ; 4,3 (s, 2H) ; 5,3 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 7,3 (s, 1H) ; 7,4 (s, 2H) ;
7,55 (m, 2H) ; 7,7 (s, 1H) ; 8,05 (d, 1H) ; 10,45 (s, 1H).

IR (KBr) : 1207 ; 1233 ; 1439 ; 1449 ; 1458 ; 1508 ; 1610 ; 1620 ; 1655 ; 1727 ;
3398.

Exemple 71 : 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-

10 **12-(4-méthylpipéridino méthyl)-1H-oxepino [3',4':6,7]
indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique à la 3-chloro-4-méthylaniline la procédure décrite par les exemples 30.a.,
30.b. et 30.c. pour donner du 2,7-dichloro-4-chlorométhyl-6-méthyl-
3-quinoléinecarboxylate d'éthyle qui est traité selon la procédure de l'exemple 30.d., en
15 utilisant la pipéridine au lieu de la N-méthylpipérazine, puis réduit selon la méthode de
l'exemple 30.e. en quinoléineméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au
composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage
résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune,
p.f. > 275° C.

20 RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (m, 6H) ; 1,15 (m, 2H) ; 1,37 (m, 1H) ; 1,60 (m, 2H) ;
1,80 (m, 2H) ; 2,10 (m, 2H) ; 2,60 (s, 3H) ; 2,80 (m, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 3,48 (d,
1H) ; 4,02 (s, 2H) ; 5,30 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,02 (s, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ;
8,20 (s, 1H) ; 8,40 (s, 1H).

RMN-C¹³ (DMSO) : 9,10 ; 21,28 ; 22,61 ; 31,07 ; 34,89 ; 37,18 ; 43,22 ; 54,53 ;
25 56,83 ; 62,10 ; 73,94 ; 80,06 ; 100,43 ; 123,41 ; 127,08 ; 129,11 ; 130,58 ;
135,88 ; 136,89 ; 141,00 ; 145,28 ; 148,49 ; 153,51 ; 156,60 ; 159,85 ; 172,77 ;
174,05.

IR (KBr) : 1605 ; 1657 ; 1734 ; 3342.

**Exemple 72 : 10-benzyloxy-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-
30 oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-
3,15(4H,13H)-dione**

On applique au 3-fluoro-4-methoxy-acétanilide la procédure exemplifiée dans
l'étape 11.i. pour obtenir le 2-chloro-7-fluoro-6-methoxy-quinoléine-3-carbaldéhyde que
l'on traite par un excès de tribromure de bore dans le dichlorométhane à température
35 ambiante pendant 24 heures. On obtient du 2-chloro-7-fluoro-6-hydroxy-quinoléine-

3-carbaldéhyde, qui est O-benzylé dans le diméthylformamide en présence de bromure de benzyle et de carbonate de potassium pour donner du 6-benzyloxy-2-chloro-7-fluoro-quinoléine-3-carbaldéhyde qui est réduit par du borohydrure de sodium dans le méthanol pour donner le quinoléinéméthanol correspondant. Ce dernier est couplé au composé (M) comme décrit dans l'étape 11.j. de l'exemple 11. Le produit de couplage résultant est cyclisé selon la procédure de l'étape 11.k. On obtient un solide jaune, p.f. > 275° C.

RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,37 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,4-7,6 (m, 5H) ; 7,88 (d, 1H) ; 7,95 (d, 1H) ; 8,56 (s, 1H).

10 **Exemple 73 : 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione**

On applique au composé de l'exemple 72 la procédure d'hydrogénolyse de l'exemple 14. On obtient un solide jaune, p.f. > 275° C.

15 RMN-¹H (DMSO) : 0,86 (t, 3H) ; 1,85 (q, 2H) ; 3,05 (d, 1H) ; 5,25 (s, 2H) ; 5,37 (s, 2H) ; 5,45 (dd, 2H) ; 6,05 (s, 1H) ; 7,8 (d, 1H) ; 7,90 (d, 1H) ; 8,56 (s, 1H).

Etude pharmacologique des produits de l'invention

20 **1. Test sur l'activité de relaxation de l'ADN induite par la topoisomérase 1.**

Toutes les réactions sont effectuées dans un tampon de réaction de 20 µl constitué de 50 mM de Tris-HCl (pH 7,5), 50 mM de KCl, 0,5 mM de dithiothreitol, 10 mM de MgCl₂, 0,1 mM d'acide éthyldiamine tétraacétique (EDTA), 30 µg/ml d'albumine de sérum de bovin et 300 ng de pUC19 surenroulé (Pharmacia Biotech, Orsay, France) avec ou sans composés à tester à des concentrations définies. Tous les composés à tester sont dissous initialement dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à 50 mM, les autres dilutions ayant été faites dans l'eau distillée. La concentration en DMSO finale ne dépasse pas 1 % (v/v). La réaction est initiée par l'addition d'une unité de topoisomérase 1 d'ADN de thymus de veau purifié (Gibco-BRL, Paisley, Royaume-Uni) et est effectuée pendant 15 minutes à 37° C. Les réactions sont arrêtées par addition de 3 µl d'un mélange contenant du sulfate de dodécyl sodium à 1 %, 20 mM d'EDTA et 500 µg/ml de protéinase K (Boehringer Mannheim, Meylan, France). Après une période d'incubation supplémentaire de 30 minutes à 37° C, 2 µl d'un tampon de chargement contenant 10 mM de Na₂HPO₄, du bleu de bromophénol à 0,3 % et du Ficoll à 16 %

sont ajoutés aux échantillons qui sont soumis à une électrophorèse dans des gels d'agarose à 1,2 % à 1 V/cm pendant 20 heures dans un tampon contenant 36 mM de Tris-HCl pH 7,8, 30 mM de Na_2HPO_4 , 1 mM d'EDTA et 2 $\mu\text{g/ml}$ de chloroquine. Les gels sont colorés avec 2 $\mu\text{g/ml}$ de bromure d'éthidium, photographiés sous lumière UV à 312 nm avec un appareil photographique et l'intensité fluorescente est mesurée avec une caméra bioProfil (Vilber Lourmat, Lyon, France) en vue de déterminer le pourcentage d'ADN relaxé. Chaque expérimentation est faite au moins trois fois en double.

Dans chaque expérimentation, de l'ADN plasmide surenroulé est incubé seul ou avec la topoisomérase 1. La réaction est complète en l'espace de 15 minutes. Pour chaque composé à tester ou témoin, l'ADN plasmide surenroulé est incubé en présence de 500 μM de composé à tester avec enzyme ou sans enzyme plus le composé à tester, à des concentrations de 10 μM , 100 μM , 200 μM et 500 μM . Comme il est indiqué dans le Tableau I, les exemples 2, 3, 4, 9, 10 et 11 inhibent l'activité de relaxation favorisée par la topoisomérase 1 d'une manière dépendant de la dose.

TABLEAU I

POURCENTAGE D'ADN RELAXÉ				
EXEMPLE	CONCENTRATION (μM)			
	10	100	200	500
Exemple 2	97,9	78,3	73,2	51,1
Exemple 3	79,9	59,9	55,0	45,7
Exemple 4	99,1	82,2	67,6	32,9
Exemple 9	77,1	33,9	29,7	20,4
Exemple 10	96,9	45,4	26,2	8,7
Exemple 11	65,0	50,3	39,8	31,0

2. Tests sur la prolifération de cellules

a. Huit lignées de cellules tumorales sont utilisées dans cette étude : L1210 (leucémie lymphocytaire de souris), HCT15 et LOVO (lignées de cellules d'adénocarcinome de colon humain), A549 (carcinome de poumon humain), A172, U373 et U87 (glioblastomes humains). Toutes ces lignées sont obtenues de la collection de cultures types américaines (ATCC), Rockville, Md. Des cultures de cellules L1210 en suspension

sont cultivées dans un milieu eagle modifié de Dulbecco (DMEM) (BioWhitaker, Verviers, Belgique) complété avec 10 % de sérum de veau fœtal inactivé par chauffage, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline et 50 µg/ml de streptomycine. Des cellules HT29 sont cultivées dans des cultures mono-couche dans un milieu McCoy 5a (Gibco, Paisley, Royaume-Uni) complété avec 10 % de sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur plus 2 mM de glutamine et 50 µg/ml de gentamycine. Les autres cellules sont cultivées dans un milieu essentiel modifié de Earle (EMEM ; Gibco, Paisley, Royaume-Uni) complété avec 5 % de sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur, 2 mM de glutamine, 50 U/ml de pénicilline et 50 µg/ml de streptomycine. Toutes les lignées de cellules sont cultivées à 37° C dans une atmosphère humidifiée contenant 95 % d'air et 5 % de CO₂.

L'inhibition de la prolifération des lignées de cellules de tumeur est déterminée au moyen d'un essai MTT. 1500 cellules L1210 dans un milieu de culture (selon les besoins de milieu des cellules) sontensemencées dans un puits d'une plaque de micropuits (niveau de culture de tissus : 96 puits, fond plat) 24 heures avant le traitement avec les composés à tester. Pour ces études de dose-réponse, les cellules sont incubées avec chacun des composés à tester ou leur solvant correspondant (témoins) pendant 48 heures sur une plage de concentration finale de 1.10^{-10} à 1.10^{-4} M. Tous les composés sont dissous juste avant utilisation dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à une concentration de 50 mM. D'autres dilutions de médicaments sont effectuées dans le milieu de culture. La concentration de DMSO finale ne dépasse jamais 0,2 % (v/v). Comme témoins, les solutions de médicaments sont remplacées par le solvant qui est dilué successivement de la même façon que les composés à tester.

Après la période d'incubation, le réactif de marquage MTT (bromure de 3-[4,5-diméthylthiazol-2-yl]-2,5-diphényltétrazolium ; Thiazol bleu, Sigma M 565, Sigma, St Louis, MO) est ajouté à une concentration finale de 0,3 mg/ml à chaque puits. Les cellules sont incubées pendant 4 heures à 37° C dans une atmosphère humidifiée. Cette étape permet à la déshydrogénase mitochondriale des cellules vivantes de convertir le sel de tétrazolium jaune MTT en cristaux de formazan pourpres. La partie surageante est éliminée et les cristaux de formazan formés sont solubilisés avec du DMSO. La solution colorée résultante est quantifiée par absorbance à 570 nm en utilisant un spectrophotomètre multi-cuves à balayage. Les données concernant la prolifération sont exprimées en pourcentage de cellules vivantes dans les puits traités, divisé par les cellules vivantes dans les témoins. Chaque point représente la moyenne de trois expérimentations indépendantes, chaque expérimentation représentant six déterminations.

Pour les autres lignées de cellules (HCT15, LOVO, A549, A172, U373, U87), 1000 à 2000 cellules sontensemencées dans un puits d'une plaque de micropuits 24 heures

avant le traitement médicamenteux. Elles sont incubées avec chacun des composés à tester ou leur solvant correspondant (témoins) pendant 72 heures sur une plage de concentration finale de 1.10^{-10} à 1.10^{-6} M.

Les résultats sont exprimés en pourcentages de prolifération calculés par la densité optique (DO) des cellules traitées avec un médicament divisé par la DO des cellules témoins (cellules traitées avec le DMSO). Comme représenté dans le Tableau II, les composés à tester ont inhibé la prolifération des cellules d'une manière dépendant de la dose.

TABLEAU II

POURCENTAGE DE PROLIFÉRATION CELLULAIRE								
EXEMPLE	Lignée de cellule	CONCENTRATION (nM)						
		0,1	1	10	100	1 000	10 000	100 000
Exemple 3	L1210	87,22	68,92	42,64	26,85	10,83	2,11	2,20
	HCT15	86,00	84,00	58,00	44,00	18,00	9,00	13,00
	LOVO	108,00	86,00	54,00	31,00	23,00	10,00	12,00
	A549	132,00	111,00	75,00	39,00	35,00	10,00	11,00
	A172	89,00	101,00	68,00	37,00	27,00	10,00	7,00
	U373	99,00	98,00	40,00	24,00	17,00	13,00	9,00
	U87	108,00	85,00	42,00	23,00	15,00	5,00	6,00
Exemple 4	L1210	92,14	97,14	91,08	86,28	46,79	27,80	8,09
	HCT15	91,00	92,00	86,00	78,00	54,00	20,00	7,00
	LOVO	80,00	75,00	79,00	69,00	38,00	21,00	5,00
	A549	71,00	76,00	71,00	56,00	36,00	22,00	12,00
	A172	93,00	92,00	98,00	97,00	44,00	31,00	10,00
	U373	86,00	85,00	89,00	63,00	30,00	16,00	2,00
	U87	98,00	101,00	98,00	74,00	11,00	6,00	2,00
Exemple 9	L1210	74,04	62,05	44,72	34,01	20,20	4,34	1,58
	HCT15	94,00	89,00	59,00	35,00	15,00	8,00	3,00
	LOVO	74,00	85,00	44,00	31,00	21,00	4,00	2,00
	A549	91,00	88,00	50,00	31,00	23,00	5,00	3,00
	A172	97,00	89,00	44,00	36,00	19,00	3,00	1,00
	U373	89,00	69,00	24,00	18,00	8,00	3,00	1,00
	U87	105,00	72,00	14,00	7,00	4,00	2,00	6,00
Exemple 10	L1210	91,51	97,94	89,28	67,32	31,51	19,78	3,65
	HCT15	111,00	87,00	103,00	63,00	42,00	17,00	9,00
	LOVO	71,00	76,00	77,00	52,00	29,00	18,00	4,00
	A549	71,00	76,00	71,00	56,00	36,00	22,00	7,00
	A172	93,00	92,00	91,00	60,00	39,00	15,00	3,00
	U373	96,00	104,00	87,00	35,00	20,00	10,00	2,00
	U87	96,00	79,00	89,00	17,00	6,00	5,00	2,00
Exemple 11	L1210	91,99	81,37	23,16	16,83	5,59	1,45	1,04
	HCT15	71,00	63,00	45,00	23,00	12,00	9,00	9,00
	LOVO	66,00	42,00	29,00	21,00	8,00	3,00	3,00
	A549	82,00	44,00	29,00	26,00	4,00	3,00	2,00
	A172	95,00	53,00	47,00	39,00	12,00	3,00	2,00
	U373	50,00	30,00	25,00	8,00	2,00	1,00	2,00
	U87	40,00	21,00	12,00	6,00	1,00	1,00	1,00

b. Neuf lignées de cellules tumorales sont utilisées dans cette étude : PC3, DU145 (lignées cellulaires de prostate humaine), MCF7 et MCF7-ADR (lignée de cellules mammaires, le symbole "ADR" est utilisé pour indiquer que la lignée a été rendue résistante à l'adriamycine), A427 (adénocarcinome de poumon humain), HT29 (lignée de cellules d'adénocarcinome de colon humain), T24s, T24r (lignée de cellules de vessie humaine, les T24r sont résistantes entre autre à l'adriamycine). Les lignées PC3, DU145 et A427 ont été obtenues de la collection américaine de cultures-types (ATCC, Rockville, Md). Les cellules MCF7 et MCF7-ADR ont été gracieusement données par le Dr Jacques Soudon (Pharmacell, Paris, France) Les cellules T24s et T24r ont été gracieusement données par le Dr Robert Kiss (Université libre de Bruxelles, Belgique). Des cellules HT29 sont cultivées dans des cultures mono-couche dans un milieu DMEM à 4,5 g/l (Gibco, Paisley, Royaume-Uni) complété avec 10 % de sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur plus 2 mM de glutamine et 50 µg/ml de gentamycine (Gibco, Paisley, Royaume-Uni). Les autres cellules sont cultivées dans un milieu essentiel modifié de Earle DMEM à 4,5 g/l (Gibco, Paisley, Royaume-Uni) complété avec 10 % de sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur, 2 mM de glutamine (Gibco, Paisley, Royaume-Uni), 50 U/ml de pénicilline et 50 µg/ml de streptomycine (BioWhitaker, Verviers, Belgique). Toutes les lignées de cellules sont cultivées à 37° C dans une atmosphère humidifiée contenant 95 % d'air et 5 % de CO₂.

L'inhibition de la prolifération des lignées de cellules de tumeur est déterminée au moyen d'un essai colorimétrique WST1. De 500 à 4000 cellules dans un milieu de culture (selon les besoins de milieu des cellules) sontensemencées dans un puits d'une microplaque (96 puits, fond plat) 24 heures avant le traitement avec les composés à tester. Pour ces études de concentration-réponse, les cellules sont incubées avec chacun des composés à tester ou leur solvant correspondant (témoins) pendant 72 heures dans une gamme de concentration finale allant de 1×10^{-13} à 1×10^{-5} M. Tous les composés sont dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) ou dans l'eau pour les composés hydrosolubles. Les dilutions suivantes des composés de la présente invention sont effectuées dans le milieu de culture de façon à ce que la concentration finale de DMSO, lorsque ce dernier entre dans la composition du véhicule, soit toujours de 0,1 % (v/v). Comme témoins, les solutions de composés sont remplacées par le solvant qui est dilué successivement de la même façon que les composés à tester.

Après incubation, le réactif de marquage WST1 (disulfonate de 4-[3-(4-iodophényl)-2-(4-nitrophényl)-2h-5tétrazolio]-1,3-benzène), (Boehringer Mannheim, Germany) est ajouté à 9% finale dans chaque puits. Les cellules sont incubées pendant 2 à 4 heures à 37° C dans une atmosphère humidifiée. Cette étape permet à la déshydrogénase mitochondriale

des cellules vivantes de convertir le sel de tétrazolium orangée WST1 en cristaux de formazan pourpres. La solution colorée résultante est quantifiée par une lecture à double faisceaux (450 et 690 nm) en utilisant un spectrophotomètre multi-cuves à balayage.

- 5 Les résultats sont exprimés sous la forme d'une fenêtre de concentrations, exprimées en mol/litre, incluant la concentration inhibitrice à 50% (IC₅₀). Ils figurent dans les tableaux III A) et III B). Les exemples dont le numéro est suivi d'un "s" correspondent aux sels des composés. Cpt, Adr et Tpt sont des abréviations respectivement pour la camptothécine, l'adriamycine et le topotécan.

TABLEAU III A)

10

	PC3	DU145	A427	HT29
Exemples				
Cpt	10-7 à 10-8	10-7 à 10-8	10-8 à 10-7	10-7 à 10-8
Adr	10-7 à 10-8			
Tpt	10-6 à 10-7	10-7 à 10-8	10-7 à 10-8	10-7 à 10-8
3	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8
16	<10-13	10-10 à 10-9	10-13 à 10-12	10-8 à 10-9
17	10-8 à 10-9	10-12 à 10-11	10-11 à 10-10	10-8 à 10-9
18	10-13 à 10-12	10-9 à 10-10	10-11 à 10-10	10-8 à 10-9
19	10-8 à 10-9	10-9 à 10-10	10-10 à 10-9	10-8 à 10-9
20	<10-13	10-10 à 10-11	10-13 à 10-11	10-8 à 10-9
21	10-8 à 10-9	10-8 à 10-9	10-11 à 10-10	10-7 à 10-8
22	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8
23	<10-13	10-10 à 10-11	10-12 à 10-13	10-8 à 10-9
24	10-10 à 10-11	10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8
25	10-9 à 10-8	10-9 à 10-10	10-10 à 10-9	10-8 à 10-9
26	10-8 à 10-9	10-9 à 10-10	10-10 à 10-9	10-10 à 10-11
28	10-8 à 10-9	10-10 à 10-11	10-10 à 10-9	10-8 à 10-7
29	10-13 à 10-12	10-9 à 10-10	10-11 à 10-10	10-8 à 10-9
34	10-9 à 10-10	10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8
37	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8
38	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8
39	10-7 à 10-8	10-7 à 10-8	10-9 à 10-8	10-8 à 10-9
39s	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8
42	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-8 à 10-9
44s	10-8 à 10-7		10-8 à 10-7	10-7 à 10-8
49	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-11 à 10-10	10-8 à 10-9
50	10-8 à 10-7	10-10 à 10-11	10-8 à 10-7	10-7 à 10-8
53	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8

54	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-8 à 10-7	10-7 à 10-8
57		10-9 à 10-10	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8
57s	10-7 à 10-8		10-8 à 10-7	10-8 à 10-7
58	10-7 à 10-8	10-9 à 10-10	10-8 à 10-9	10-7 à 10-8
58s	10-7 à 10-8	10-9 à 10-10	10-9 à 10-8	10-8 à 10-9
59	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-8 à 10-7	10-7 à 10-8
59s	10-8 à 10-7		10-9 à 10-8	10-8 à 10-9
60	10-7 à 10-8	10-9 à 10-10	10-9 à 10-10	10-8 à 10-9
63	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8
63s	10-8 à 10-7		10-8 à 10-7	10-8 à 10-7
64	10-7 à 10-8	10-10 à 10-11	10-9 à 10-8	10-8 à 10-9
65	10-8 à 10-7		10-8 à 10-7	10-7 à 10-8
67		10-8 à 10-9	10-9 à 10-8	10-7 à 10-8

TABLEAU III B)

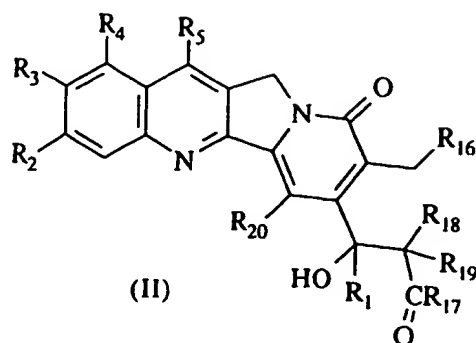
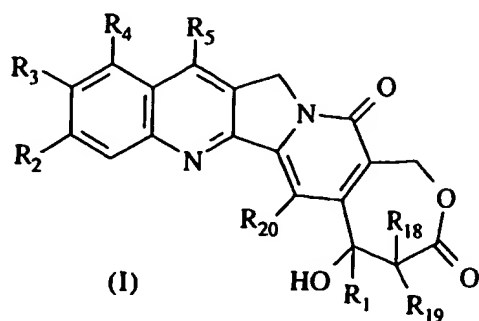
	MCF7	MCF7-ADR	T24s	T24r
Exemples				
Cpt	10-6 à 10-7	10-8 à 10-9		
Adr	10-5 à 10-6	>10-4		
Tpt	10-5 à 10-6	10-5 à 10-6		
3	10-6 à 10-7	10-7 à 10-8		
12	10-6 à 10-7	10-7 à 10-8		
16	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9		
17	10-7 à 10-8	10-13 à 10-12		
18	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9		
19	10-7 à 10-8	10-9 à 10-10		
22	10-6 à 10-7	10-8 à 10-9		
23	10-7 à 10-8	10-9 à 10-10		
25	10-6 à 10-7	10-8 à 10-9		
26	10-6 à 10-7	10-8 à 10-9		
28	10-7 à 10-8	10-8 à 10-9		
39s	10-6 à 10-7		10-8 à 10-9	10-7 à 10-8
42	10-6 à 10-7	10-8 à 10-9		
43			<10-13	10-7 à 10-8
44			10-7 à 10-8	10-7 à 10-8
44s			10-8 à 10-9	10-8 à 10-9
45			10-8 à 10-9	10-7 à 10-8
45s			10-13 à 10-12	10-7 à 10-8
49s			10-8 à 10-9	10-7 à 10-8
57	10-6 à 10-7			
57s			10-10 à 10-9	10-8 à 10-9
59	10-6 à 10-7			
59s			10-10 à 10-9	10-8 à 10-9
61			10-7 à 10-8	10-6 à 10-7

- 80 -

63s			10-9 à 10-10	10-7 à 10-8
65			10-8 à 10-9	10-7 à 10-8
67	10-6 à 10-7			
71	10-6 à 10-7		10-7 à 10-8	10-7 à 10-8

REVENDICATIONS

1. Un composé caractérisé en ce que ledit composé est de formule (I) ou de formule (II),



5 sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle

R_1 représente un alkyle inférieur, un alkényle inférieur, un alkynyl inférieur, un haloalkyle inférieur, un alkoxy inférieur alkyle inférieur ou un alkylthio inférieur alkyle inférieur;

10 R_2 , R_3 et R_4 représentent, indépendamment, H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkényle inférieur, cyano, cyano alkyle inférieur, nitro, nitro alkyle inférieur, amido, amido alkyle inférieur, hydrazino, hydrazino alkyle inférieur, azido, azido alkyle inférieur, $(CH_2)_m NR_6 R_7$, $(CH_2)_m OR_6$, $(CH_2)_m SR_6$, $(CH_2)_m CO_2 R_6$, $(CH_2)_m NR_6 C(O) R_8$, $(CH_2)_m C(O) R_8$, $(CH_2)_m OC(O) R_8$, $O(CH_2)_m NR_6 R_7$, $OC(O) NR_6 R_7$, $OC(O)(CH_2)_m CO_2 R_6$, ou $(CH_2)_n [N \approx X]$, $OC(O) [N \approx X]$, $(CH_2)_m OC(O) [N \approx X]$, aryle ou aryle alkyle inférieur substitué ou non substitué, dans lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkylamino inférieur, haloalkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur) ou R_2 et R_3 forment ensemble une chaîne à 3 ou 4 chaînons, dans laquelle les éléments de la chaîne sont sélectionnés parmi le groupe constitué de CH, CH_2 , O, S, N ou NR_9 ;

20 R_5 représente H, halo, halo alkyle inférieur, alkyle inférieur, alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, alkylthio inférieur alkyle inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, cyano, cyano alkyle, alkyle inférieur sulphonyl alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, nitro, $(CH_2)_m C(O) R_8$, $(CH_2)_m NR_6 C(O) R_8$, $(CH_2)_m NR_6 R_7$,

25

- $(CH_2)_mN(CH_3)(CH_2)_nNR_6R_7$, $(CH_2)_mOC(O)R_8$, $(CH_2)_mOC(O)NR_6R_7$,
 $(CH_2)_mS(O)_qR_{11}$, $(CH_2)_mP(O)R_{12}R_{13}$, $(CH_2)_2P(S)R_{12}R_{13}$, ou un
 radical $(CH_2)_n[N=X]$, $OC(O)[N=X]$, $(CH_2)_mOC(O)[N=X]$, aryle ou
 aryle alkyle inférieur substitué ou non substitué, dans lequel le substituant
 est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo
 alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur ou alkoxy
 inférieur alkyle inférieur;
- 5 R_6 et R_7 représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle
 inférieur, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle inférieur,
 10 cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkoxy
 inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, le radical substitué ou non
 substitué aryle ou aryle alkyle inférieur, dans lequel le substituant est un
 alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle
 inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur
 15 alkyle inférieur;
- R_8 représente H, un alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, amino, alkyle
 inférieur amino, alkyle inférieur amino alkyle inférieur, amino alkyle
 inférieur, cycloalkyle, cycloalkyle alkyle inférieur, alkényle inférieur,
 alkoxy inférieur, alkoxy inférieur alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, ou
 20 le radical substitué ou non substitué aryle ou aryle alkyle inférieur, dans
 lequel le substituant est un alkyle inférieur, halo, nitro, amino, alkyle
 inférieur amino, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, alkoxy
 inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- R_9 représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, aryle, ou aryle
 25 substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le radical alkyle
 inférieur, halo, nitro, amino, alkyle inférieur amino, halo alkyle inférieur,
 hydroxy alkyle inférieur, alkoxy inférieur, ou alkoxy inférieur alkyle
 inférieur;
- R_{10} représente H, un alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, alkoxy inférieur,
 30 aryle, ou aryle substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi le
 radical alkyle inférieur, halo alkyle inférieur, hydroxy alkyle inférieur, ou
 alkoxy inférieur alkyle inférieur;
- R_{11} représente un alkyle inférieur, aryle, $(CH_2)_mOR_{14}$, $(CH_2)_mSR_{14}$,
 $(CH_2)_2NR_{14}R_{15}$ ou $(CH_2)_m[N=X]$;
- 35 R_{12} et R_{13} représentent, indépendamment, un alkyle inférieur, aryle, alkoxy inférieur,
 aryloxy ou amino;
- R_{14} et R_{15} représentent, indépendamment, H, un alkyle inférieur ou aryle;
- R_{16} représente H ou OR_{21} ;
- R_{17} représente OR_6 ou NR_6R_7 ;

- R₁₈ et R₁₉ représentent, indépendamment, H, halo, alkyl inférieur, alkoxy inférieur ou hydroxy;
- R₂₀ représente H ou halo ;
- R₂₁ représente H, un alkyle inférieur, CHO ou C(O)(CH₂)_mCH₃ ;
- 5 m est un nombre entier compris entre 0 et 6 ;
- n est 1 ou 2; et
- q représente un nombre entier de 0 à 2 ; et [N=X] représente un groupe hétérocyclique de 4 à 7 chaînons, X représentant la chaîne nécessaire pour compléter ledit groupe hétérocyclique et sélectionnée dans le groupe
- 10 constitué de O, S, CH₂, CH, N, NR₉ et COR₁₀;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

2. Un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

- R₂ représente un atome d'hydrogène ou halogène;
- R₃ représente un atome halogène; un alkyle inférieur ou un alkoxy inférieur;
- 15 R₄ représente un atome d'hydrogène; et
- R₁₆ représente un atome d'hydrogène; et
- R₁₈, R₁₉ et R₂₀ représentent un atome d'hydrogène;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

3. Un composé selon la revendication 2, caractérisé en ce que R₅ est un aminoalkyle;

20 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

4. Un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce ledit composé est choisi parmi les composés répondant aux formules suivantes :

- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(1,2,5,6-tetrahydropyridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione hydrochlorure;
- 25 - 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-pyrrolidinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthyl pipérazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 30 - 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-pipéridinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;

- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-diméthylamino-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-morpholino méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 5 - 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthylpipérazinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 12-benzylmethylaminométhyl-9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-
- 10 1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-pipéridinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 15 - 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-diméthylaminométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 5-éthyl-12-diéthylaminométhyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 20 - 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-pyrrolidinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 25 - 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(1,2,5,6-tetrahydropiridinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 12-diisobutylaminométhyl-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 30 - 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl pipérazinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-pipéridino méthyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-diméthylaminométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione;
- 35 - 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-pipéridinométhyl-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*] quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione hydrochlorure;
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(1,2,5,6-tetrahydropiridinométhyl)-1*H*-oxepino[3',4':6,7]indolizino [1,2-*b*]quinoléine-3,15(4*H*,13*H*)-dione hydrochlorure;

- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl pipérazinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 5 - 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-pyrrolidinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 12-(4-benzylpipérazinométhyl)-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthylpipéridino méthyl)-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 10 - 10-benzyloxy-5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5,10-dihydroxy-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 15 ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

5. Un composé selon la revendication 4, caractérisé en ce que ledit composé est choisi parmi les composés répondant aux formules suivantes :

- 5-éthyl-9,10-difluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 20 - 5-éthyl-12-diéthylaminométhyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 5-éthyl-9-fluoro-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-pyrrolidinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 25 - 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-pipéridinométhyl-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione hydrochlorure;
- 5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthoxy-12-(4-méthyl pipéridinométhyl)-1H-oxepino[3',4':6,7]indolizino[1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;
- 30 - 9-chloro-5-éthyl-4,5-dihydro-5-hydroxy-10-méthyl-12-(4-méthylpipéridino méthyl)-1H-oxepino [3',4':6,7] indolizino [1,2-b] quinoléine-3,15(4H,13H)-dione;

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

6. A titre de médicament, un composé selon l'une quelconque des revendications précédentes ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce dernier.

7. Composition pharmaceutique contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

8. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation de médicaments antitumoraux.

5 9. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation de médicaments antiviraux.

10. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la préparation de médicaments antiparasitaires.

RAPPORT DE RECHERCHE

articles L.612-14, L.612-17 et R.612-53 à 69 du code de la propriété intellectuelle

OBJET DU RAPPORT DE RECHERCHE

Après l'accomplissement de la procédure prévue par les textes rappelés ci-dessus, le brevet est délivré. L'Institut National de la Propriété Industrielle n'est pas habilité, sauf dans le cas d'absence **manifeste** de nouveauté, à en refuser la délivrance. La validité d'un brevet relève exclusivement de l'appréciation des tribunaux.

L'I.N.P.I. doit toutefois annexer à chaque brevet un "RAPPORT DE RECHERCHE" citant les éléments de l'état de la technique qui peuvent être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention. Ce rapport porte sur les revendications figurant au brevet qui définissent l'objet de l'invention et délimitent l'étendue de la protection.

Après délivrance, l'I.N.P.I. peut, à la requête de toute personne intéressée, formuler un "AVIS DOCUMENTAIRE" sur la base des documents cités dans ce rapport de recherche et de tout autre document que le requérant souhaite voir prendre en considération.

CONDITIONS D'ÉTABLISSEMENT DU PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

- ☐ Le demandeur a présenté des observations en réponse au rapport de recherche préliminaire.
- ☒ Le demandeur a maintenu les revendications.
- ☐ Le demandeur a modifié les revendications.
- ☐ Le demandeur a modifié la description pour en éliminer les éléments qui n'étaient plus en concordance avec les nouvelles revendications.
- ☐ Les tiers ont présenté des observations après publication du rapport de recherche préliminaire.
- ☐ Un rapport de recherche préliminaire complémentaire a été établi.

DOCUMENTS CITÉS DANS LE PRÉSENT RAPPORT DE RECHERCHE

La répartition des documents entre les rubriques 1, 2 et 3 tient compte, le cas échéant, des revendications déposées en dernier lieu et/ou des observations présentées.

- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 1 ci-après sont susceptibles d'être pris en considération pour apprécier la brevetabilité de l'invention.
- ☒ Les documents énumérés à la rubrique 2 ci-après illustrent l'arrière-plan technologique général.
- ☐ Les documents énumérés à la rubrique 3 ci-après ont été cités en cours de procédure, mais leur pertinence dépend de la validité des priorités revendiquées.
- ☐ Aucun document n'a été cité en cours de procédure.

**1. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE SUSCEPTIBLES D'ETRE PRIS EN
CONSIDERATION POUR APPRECIER LA BREVETABILITE DE L'INVENTION**

Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)	Revendications du brevet concernées
NEANT	

**2. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE ILLUSTRANT
L'ARRIERE-PLAN TECHNOLOGIQUE GENERAL**

WO 94 11376 A (SLOAN-KETTERING INSTITUTE) 26 Mai 1994

**3. ELEMENTS DE L'ETAT DE LA TECHNIQUE DONT LA PERTINENCE
DEPEND DE LA VALIDITE DES PRIORITES**

Référence des documents (avec indication, le cas échéant, des parties pertinentes)	Revendications du brevet concernées
NEANT	